

Máster Interuniversitario en Estadística e Investigación Operativa

Título: Métodos de bioequivalencia escalada. Estudio de sus propiedades inferenciales.

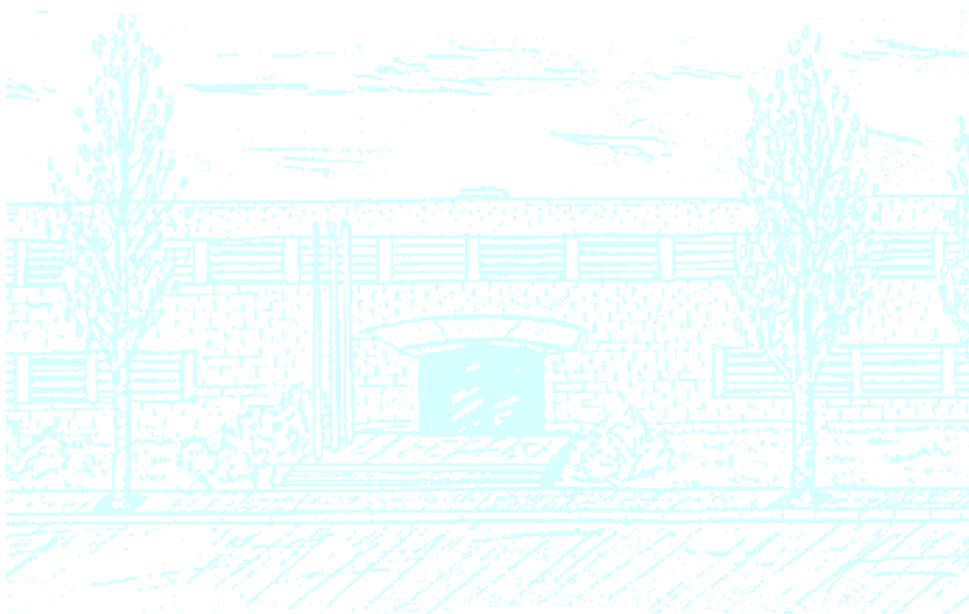
Autor: Daniel Alcaide Villar

Director: Jordi Ocaña Rebull

Departamento: Departament d'Estadística

Universidad: Universitat de Barcelona

Convocatoria: Junio 2012



Facultat de Matemàtiques
i Estadística

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA



Facultat de Matemàtiques i Estadística
Universitat Politècnica de Catalunya

Treball Final de Màster

Métodos de bioequivalencia escalada. Estudio de sus propiedades inferenciales

Daniel Alcaide Villar

Director: Jordi Ocaña Rebull

Departament d'Estadística, Universitat de Barcelona

Resumen

Introducción

La bioequivalencia es una condición que se establece entre dos productos farmacéuticos con el fin de determinar equivalencia biológica y que depende directamente del criterio que se utilice. Actualmente, la FDA y la EMEA, las dos agencias del medicamento más importantes a nivel internacional, aceptan la bioequivalencia cuando el intervalo de confianza del 90% para la razón de medias geométricas se encuentra dentro del intervalo del 80%-125%. Sin embargo, cuando el fármaco tiene una variabilidad elevada, tales condiciones dificultan la determinación de la bioequivalencia. Por ello, tanto la FDA como la EMEA han presentado propuestas las cuales permiten ampliar los límites de equivalencia en los casos de alta variabilidad.

Metodología

Mayoritariamente en los estudios de bioequivalencia se suelen utilizar diseños cruzados donde la respuesta de cada producto se evalúa sobre el mismo individuo. Los criterios de bioequivalencia para los productos de alta variabilidad ($CV_W \geq 30$) propuestos por la EMEA y por la FDA comparten algunas características como el tipo de diseño o que la estimación puntual de medias geométricas debe encontrarse entre los intervalos de 80%-125% en la escala original, aunque difieren en la metodología de los límites escalados que determinan la bioequivalencia.

El criterio de la EMEA, define un límite diferente según el parámetro farmacocinético testeado, ABC y Cmax, donde únicamente al segundo parámetro se le permite una ampliación lineal de los límites, a partir de la variabilidad intra-individuo del fármaco de referencia y una constante establecida (0,760). Cuando $CV_{WR} \geq 50\%$ los límites de bioequivalencia permanecen constantes en 69,84 - 143,19%. Para el caso del parámetro ABC los límites se mantienen fijos (80%-125%) para cualquier varianza estimada.

En el caso de la FDA, no distingue entre los parámetros evaluados a diferencia de la EMEA. Define un nuevo contraste de hipótesis evaluando el cociente entre el efecto del tratamiento y la varianza intra-individuo del producto de referencia respecto un valor constante $\left(\frac{\ln(1,25)}{0,25}\right)$.

Resultados y conclusiones

Para realizar la comparación entre los criterios de la FDA y EMEA, se ha llevado a cabo un estudio de simulación para diferentes diseños cruzados, distintas varianzas residuales, tamaños de muestra y efectos de tratamiento.

Los resultados obtenidos muestran que el criterio de la FDA es más estable que el criterio de la EMEA desde el punto de vista del error tipo I y la potencia de la prueba para los diferentes valores de la variabilidad considerados en la simulación. La razón de esto, es que el contraste de hipótesis que propone la FDA incluye la variabilidad del modelo en la propia prueba, tratándose así, de una inferencia de dos variables aleatorias.

Abstract

Introduction

Bioequivalence is an established condition between two pharmaceutical products in order to determine biological equivalence and which depends directly on the criteria used. Currently, the FDA and the EMEA, the two most important drug agencies accept bioequivalence when the 90% confidence interval for the ratio of geometric means is within the interval 80% -125%. However, when the drug has a high variability, such conditions hinder the determination of bioequivalence. Therefore, both the FDA and the EMEA have presented proposals which can extend the limits of equivalence in such cases of high variability.

Methodology

In bioequivalence studies, crossover designs are often used where the response of each product is evaluated on the same individual. The bioequivalence criteria for products of high variability ($CV_W \geq 30$) proposed by the EMEA and the FDA share some characteristics such as type of design and the fact that the estimation of geometric means ratio must be between 80%-125% in the original scale, although they differ in the methodology for determining the limits of scaled bioequivalence

The EMEA criterion, defines a different limit according to the pharmacokinetic parameter tested, AUC and Cmax, where only for the second parameter is allowed a linear extension of the limits according to intra-individual variability of the reference drug, with a proportionality constant set to 0.760. When $CV_{WR} \geq 50\%$ the bioequivalence limits remain constant at 69.84-143.19%. In the case of the ABC parameter, the limits are fixed (80% -125%) for any estimated variance.

Unlike the EMEA, the FDA does not discriminate between the bioavailability parameters. It defines a new hypothesis test for the scaled (with respect to intra-individual variance of the reference product) treatment effect with constant bioequivalence limits ratio.

Results and conclusions

To make the comparison between the criteria of the FDA and EMEA, we carried out a simulation study for different crossover designs, residual variances, sample sizes and treatment effects. The results show that the FDA criteria is more stable than the criteria of the EMEA from the viewpoint of type I error and power of the test for different values of the variability. The reason for this is that the contrast of hypotheses proposed by the FDA includes the variability of the model in the test itself.

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Motivación	9
1.2. Detalles del desarrollo.....	10
2. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA	11
2.1. Medicamento genérico	11
2.1.1. Prescribibilidad e intercambiabilidad.....	12
2.2. El papel de la farmacocinética en los estudios de bioequivalencia	12
2.2.1. Bioequivalencia y biodisponibilidad	13
2.3. Diseño de un estudio de bioequivalencia	14
2.4. Criterio de aceptación de bioequivalencia para autorización de un genérico.....	14
3. METODOLOGÍA.....	17
3.1. Diseños cruzados.....	17
3.1.1. Modelo lineal para un diseño cruzado.....	18
3.1.1.1. Confusión de efectos.....	19
3.1.2. Estimación del efecto del tratamiento.....	20
3.1.3. Estimación del efecto periodo	22
3.1.4. Estimación del efecto residual o “carryover”	23
3.1.5. Ejemplo de un diseño 2x2 (TR/RT)	24
3.2. Bioequivalencia promedio	27
3.2.1. Planteamiento de la prueba de bioequivalencia	27
3.2.1.1. Principio de inclusión de intervalos.....	29
3.2.2. Criterios de equivalencia	29
3.2.3. Evaluación de la bioequivalencia en un diseño 2x2	30
3.3. Bioequivalencia en fármacos de alta variabilidad.....	31
3.3.1. Tamaño de la muestra.....	31
3.3.2. Diseño experimental	32
3.3.2.1. Diseños para establecer la bioequivalencia en drogas de alta variabilidad	32
3.3.2.1.1. Diseño parcial de tres periodos y tres secuencias	33
3.3.2.1.2. Otros diseños replicados.....	34
3.4. Límites de aceptación de la bioequivalencia.....	34
3.4.1. Método de bioequivalencia escalada propuesto por la EMEA	34
3.4.2. Método de bioequivalencia escalada propuesto por la FDA	36
3.5. Error tipo I y error tipo II	38

4.	RESULTADOS	39
4.1.	Estimación del error tipo I.....	40
4.2.	Estimación del error tipo II.....	40
4.3.	Diseño de las simulaciones.....	41
4.3.1.	Efecto del tratamiento según el criterio de la FDA	42
4.3.2.	Efecto del tratamiento según el criterio de la EMEA para el parámetro farmacocinético C _{max}	42
4.3.3.	Efecto del tratamiento según el criterio de la EMEA para el parámetro farmacocinético ABC	43
4.3.4.	Efecto del tratamiento para la estimación de la potencia	44
4.3.5.	Diseño semi-replicado TRR/TRT/RRT	44
4.3.5.1.	Simulación acorde al límite de bioequivalencia, según el criterio de la FDA. 44	
4.3.5.2.	Simulación acorde al límite de bioequivalencia, según el criterio de la EMEA para el parámetro C _{max}	52
4.3.5.3.	Simulación acorde al límite de bioequivalencia, según el criterio de la EMEA para el parámetro ABC.....	59
4.3.5.4.	Simulación de la potencia	65
4.3.6.	Otros diseño simulados	71
5.	DISCUSIÓN.....	72
5.1.	Futuras actuaciones	72
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	73
7.	ANEXOS	75
7.1.	Descripción de las funciones	75
7.1.1.	Función “Cross.Exp.Sim”	75
7.1.1.1.	Descripción	75
7.1.1.2.	Uso.....	75
7.1.1.3.	Argumentos.....	75
7.1.1.4.	Detalles.....	76
7.1.1.5.	Resultado.....	76
7.1.1.6.	Ejemplo.....	77
7.1.1.7.	Código.....	77
7.1.2.	Función “Treat.Effect”	78
7.1.2.1.	Descripción	78
7.1.2.2.	Uso.....	78

7.1.2.3.	Argumentos.....	78
7.1.2.4.	Detalles.....	78
7.1.2.4.1.	Validación del método	78
7.1.2.4.1.1.	Diseño TR/RT.....	79
7.1.2.4.1.2.	Diseño TRR/RTR/RRT.....	82
7.1.2.5.	Resultado.....	86
7.1.2.6.	Ejemplo.....	86
7.1.2.7.	Código.....	86
7.2.	Resultados de la simulación para un diseño TRR/RTR/RRT	89
7.3.	Resultados de la simulación para un diseño TRR/RRT	90
7.4.	Resultados de la simulación para un diseño TRTR/RTRT	110
7.5.	Resultados de la simulación para un diseño TRTR/RTRT/TTRR	130
7.6.	Resultados de la simulación para un diseño TRTR/RTRT/TTRR/RRTT	150

Lista de abreviaciones

Abreviatura	Significado
ABC	Área bajo la curva
BE	Bioequivalencia
Cmax	Concentración plasmática máxima
CV	Coeficiente de Variación
CVM	Coeficiente de Variación Muestral
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
OMS	Organización mundial de la salud
PDU	Prueba Doblemente unilateral
TOST	Two One-Sided Test
UE	Unión Europea

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Motivación

La comercialización de un medicamento se permite tras un proceso riguroso de evaluación con el fin de garantizar calidad, eficacia y seguridad. Esta tarea la llevan a cabo las agencias reguladoras de cada territorio. Cuando se pretende comercializar un medicamento, se debe solicitar su autorización a la agencia correspondiente aportando datos que permitan evaluar la calidad, la eficacia y seguridad del medicamento. Este proceso regulado debe ofrecer las máximas garantías al usuario final pero sin exigir estudios clínicos innecesarios.

Existen medicamentos que no pretenden innovar en el ámbito clínico sino que pretenden participar en el mercado ofreciendo la misma calidad, eficacia y seguridad que otro ya existente. A estos se les conoce como medicamentos genéricos.

Tanto medicamentos genéricos como medicamentos innovadores no difieren en cuanto a las garantías de calidad. Sin embargo, mientras que el estándar para acreditar la eficacia y la seguridad de un medicamento consiste en llevar a cabo ensayos clínicos, existen otras alternativas en las que un medicamento puede acreditar eficacia y seguridad, por ejemplo demostrando equivalencia con un medicamento ya autorizado (medicamento de referencia) en lugar de hacerlo repitiendo los ensayos clínicos. Esta metodología no solo se usa con los medicamentos genéricos, sino también cuando una misma compañía quiere comercializar, por ejemplo, una nueva forma farmacéutica¹ de su medicamento (una nueva suspensión oral en lugar de los comprimidos originales).

Por tanto, la demostración de la bioequivalencia es la condición necesaria, en la mayoría de los casos, para poder afirmar que dos medicamentos con un mismo principio activo producen el mismo efecto (equivalencia terapéutica) y pueden ser responsables de la aparición de los mismos acontecimientos adversos (seguridad) y por consiguiente, ambos productos pueden ser considerados intercambiables.

La decisión de bioequivalencia depende directamente del criterio utilizado para establecer tal condición. Las principales agencias del medicamento la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aceptan la bioequivalencia cuando el intervalo de confianza del 90% para la razón, prueba/referencia se encuentra dentro del intervalo del 80%-125%. Sin embargo, cuando existe una variabilidad elevada tales condiciones dificultan la determinación de la bioequivalencia. Por ello, tanto la FDA² como la EMA³ han presentado

¹ La forma farmacéutica la podemos entender como la apariencia externa del medicamento (comprimidos, pomadas, extractos...)

² FDA (2011). Draft Guidance on Progesterone.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>

propuestas las cuales permiten ampliar los límites de equivalencia en determinadas condiciones.

El principal objetivo de este trabajo es estudiar las propiedades inferenciales de los métodos escalados para la determinación de bioequivalencia entre dos tratamientos. Estos métodos escalados son utilizados en los contrastes donde el fármaco es considerado de alta variabilidad.

El procedimiento que se ha llevado a cabo para evaluar estas propiedades ha sido mediante un estudio de simulación, donde se han considerado diferentes escenarios para conocer el comportamiento de los errores tipo I y errores tipo II en los contrastes de hipótesis realizados para determinar la bioequivalencia.

1.2. Detalles del desarrollo

El contenido de este trabajo se encuentra estructurado en 5 secciones, donde se desarrollan los métodos de bioequivalencia, tanto clásicos como de alta variabilidad, enfocado todo ello en la simulación de los métodos escalados.

En la sección 2 se presentan los aspectos destacados de los estudios de bioequivalencia donde se contempla la tipología de los datos que se analizan. En la sección 3 se presentan los conceptos estadísticos que se tienen en cuenta en un estudio de bioequivalencia y que por tanto, han sido aplicados en el posterior trabajo de simulación. En la sección 4 se presentan todos los aspectos referentes al diseño, así como los resultados del estudio de simulación. Por último, en la sección 5, se da una breve discusión a la problemática tratada y se exponen las conclusiones de este trabajo.

³ EMEA (2010). Guideline on the investigation of bioequivalence.
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

2. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Hasta finales de los años setenta, en EEUU, los fármacos genéricos habían sido comercializados sin ningún tipo de estudio clínico y surgían bastantes problemas de eficacia y seguridad. En ese momento, la FDA estableció la necesidad de la comparación farmacocinética para demostrar la bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo, basada en la cantidad total de fármaco absorbida medida como el área bajo la curva (ABC), la velocidad de absorción medida como la concentración máxima alcanzada (Cmax) y el tiempo hasta el punto de concentración máxima (Tmax). Todos estos conceptos se definen en la sección 2.2.

2.1. Medicamento genérico

La definición de medicamento genérico según la legislación vigente en la UE (EMA, 2010) contiene cuatro elementos esenciales con implicaciones de interés.

1. El medicamento genérico debe contener el mismo principio activo y la misma dosis que el medicamento de referencia aunque puede diferir en los excipientes.
2. Se considera que forman parte de un mismo principio activo las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados del mismo principio activo.
3. Deben tener la misma forma farmacéutica que la del medicamento de referencia salvo en el caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral (por ejemplo, cápsulas y comprimidos).
4. La equivalencia con el medicamento de referencia se debe demostrar por medio de estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad, ya que éstos son los más sensibles para detectar diferencias entre formulaciones. Sin embargo en ocasiones no son necesarios estos estudios *in vivo*⁴, siempre que se cumplan ciertos requisitos detallados en las guías o directrices de las agencias.

⁴ Experimento realizado directamente en el organismo vivo. En contrapunto existen los estudios *in vitro*, que son experimentos llevados a cabo en el laboratorio a partir de productos biológicos vivos.

2.1.1. Prescribibilidad e intercambiabilidad

Existen dos conceptos que están íntimamente relacionados con el concepto de medicamento genérico que son los de prescribibilidad e intercambiabilidad.

Todos y cada uno de los medicamentos que se autorizan pueden ser prescritos, lo que significa que tienen una relación beneficio/riesgo favorable, es decir, todos los medicamentos autorizados son prescribibles.

Un medicamento genérico autorizado bioequivalente con el medicamento de referencia puede ser prescrito con el mismo perfil de eficacia y seguridad o balance beneficio/riesgo que el medicamento de referencia en las condiciones de uso autorizadas para éste. Pero además, la mayoría de los países desarrollados que disponen de medicamentos genéricos en su mercado, y la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), consideran que la demostración de bioequivalencia permite asumir la intercambiabilidad del genérico con el medicamento de referencia. Adicionalmente, se reconoce también la intercambiabilidad con los demás medicamentos genéricos bioequivalentes, aunque esto último no haya sido objeto de demostración formal como requisito para la autorización.

2.2. El papel de la farmacocinética en los estudios de bioequivalencia

“La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo (Wikipedia, 2012)”.

A partir de los perfiles farmacocinéticos de los fármacos se extraen los datos necesarios para realizar una prueba de bioequivalencia. Para obtener tales perfiles se realizan sucesivas muestras de sangre utilizando sistemas adecuados de extracción.

Los perfiles farmacocinéticos o gráficos concentración-tiempo (ver ejemplo en Figura 1) debe contemplar las fases del medicamento en su paso por el organismo (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de tal manera que se puedan determinar los tres parámetros farmacocinéticos en un estudio de bioequivalencia (según las recomendaciones de la EMEA² y FDA⁵): la concentración máxima (C_{max}), el tiempo hasta el punto de concentración máxima (T_{max}) y el área bajo la curva (ABC).

- **Concentración máxima (C_{max}):** Valor donde la concentración del fármaco es más alta en el plasma sanguíneo después de su administración.

⁵ FDA (2003) “Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products”
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>

- **Tiempo hasta el punto de concentración máxima (Tmax):** Parámetro estrechamente relacionado con el Cmax, los cuales determinan la velocidad de absorción.
- **Área bajo la curva (ABC):** Calculada por el método trapezoidal que se puede medir desde la administración del fármaco hasta la última muestra con concentración cuantificable ($ABC_{(0-t)}$) o extrapolándola hasta que la concentración llegue a cero ($ABC_{(0-\infty)}$). Esta extrapolación se calcula como prolongación de la recta de la fase de eliminación, y no debe ser superior al 20% del área bajo la curva que describen los valores de las concentraciones del fármaco, desde el momento de su administración hasta el tiempo en el que aparece la última concentración cuantificable. Ésta representa la cantidad de concentración del fármaco absorbido y biodisponible. El ABC tiene relación con la cantidad de fármaco que absorbe el organismo pero es independiente de la velocidad de absorción.

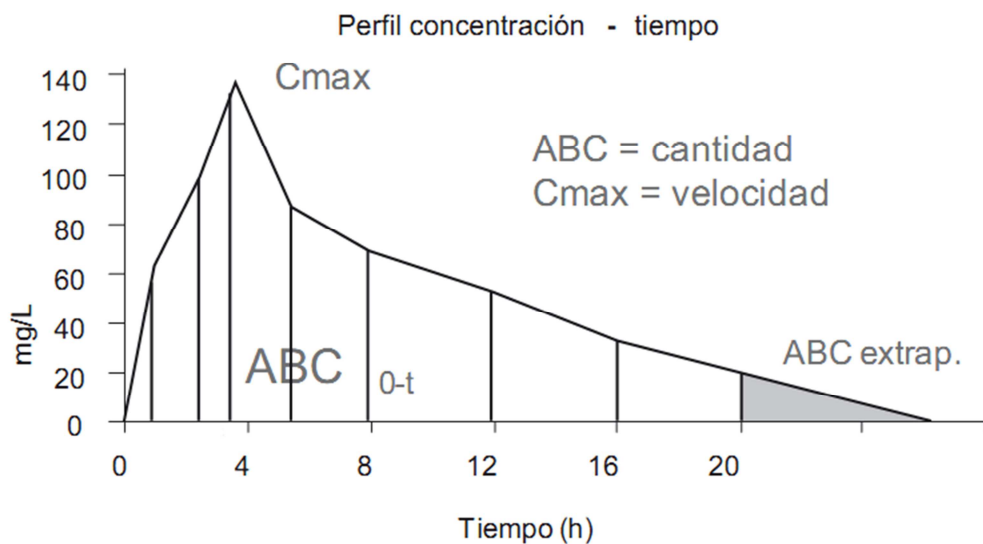


Figura 1 Curva de concentración plasmática según tiempo

2.2.1. Bioequivalencia y biodisponibilidad

La bioequivalencia es un término que denota equivalencia biológica, normalmente atribuida a un medicamento respecto a un referente, que con mismo principio activo presentan una misma biodisponibilidad.

La biodisponibilidad en este contexto se define como la proporción de fármaco que está disponible en su lugar de acción en el organismo. Esta proporción puede depender de la vía de administración o de cada paciente. De cualquier forma, este parámetro farmacocinético debe tenerse en cuenta para el cálculo de la dosis a administrar.

2.3. Diseño de un estudio de bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia son ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los que su objetivo es la demostración de la similitud en la biodisponibilidad de dos formulaciones de un mismo principio activo a partir de la comparación de las características farmacocinéticas. Como en cualquier otro ensayo clínico, una vez planteado qué es lo que se quiere demostrar se debe planificar su realización de manera que sea posible dar una respuesta adecuada al objetivo planteado.

En la actualidad se acepta que un correcto estudio de bioequivalencia debe incluir entre 12 y 30 voluntarios sanos. Sin embargo, el número preciso de voluntarios necesarios en cada estudio dependerá de la variabilidad intra-individuo que cabe esperar de cada fármaco, y de la precisión estadística exigida por las indicaciones clínicas.

Un diseño muy común en los estudios de bioequivalencia es el de un ensayo clínico cruzado con dos tratamientos, de dos secuencias y con dos períodos (diseño cruzado 2x2x2).

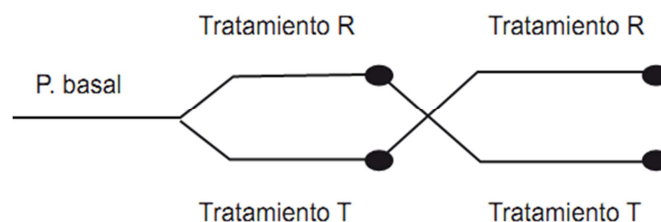


Figura 2 Diseño cruzado 2x2x2

Los participantes en el ensayo reciben las dos formulaciones que se estudian, pero en diferente orden. Lo que se asigna aleatoriamente no es por tanto el fármaco, sino el orden en el que lo recibirán (Figura 2). Primero la formulación de referencia, seguida de la nueva formulación (secuencia RT), o primero la nueva formulación seguida de la formulación de referencia (secuencia TR).

2.4. Criterio de aceptación de bioequivalencia para autorización de un genérico

En general, para concluir que dos medicamentos son equivalentes se debe demostrar que las concentraciones plasmáticas que producen son suficientemente semejantes. Para ello se comparan los parámetros farmacocinéticos (ABC, C_{max} y en ocasiones T_{max}) mediante el cociente de medias geométricas entre el nuevo fármaco y el fármaco de referencia. Dado que una diferencia en la biodisponibilidad del 20% en ABC y C_{max} se consideran clínicamente irrelevantes (en la gran mayoría de los fármacos), dos medicamentos se consideran bioequivalentes si su exposición sistémica (ABC y C_{max}) en representación del perfil de concentraciones plasmáticas se encuentra dentro de este margen.

No sólo el cociente entre genérico y referencia para ABC y C_{max} de la muestra del estudio debe estar entre 0,80 y 1,25, donde 1,00 representa la identidad, sino que también el intervalo de confianza del 90% de estos cocientes debe estar comprendido entre 0,80 y 1,25. En la sección 3.2 se presentan estos criterios desde un punto de vista estadístico.

Se sabe que utilizando una transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos (ABC y Cmax), estos se asemejan a una distribución normal, por ello este cociente que debía encontrarse dentro de los límites 0,8 y 1,25 se transforma en una diferencia de medias entre los dos fármacos con un margen simétrico de aceptación -0,223 y 0,223.

El hecho de que cada genérico demuestre su bioequivalencia con el de referencia no supone, que las diferencias entre dos genéricos puedan ser mayores que las del genérico con el estándar de referencia. Si el producto de referencia es el 100% y el intervalo de confianza del cociente genérico/referencia debe estar en un rango del $\pm 20\%$, eso significa que el producto de referencia nunca estará en un extremo sino en el medio con un valor del 100% y la diferencia entre genérico y referencia no puede ser mayor del 20%. Además, entre dos genéricos que se hubiesen aprobado siendo un 20% diferentes con respecto al medicamento de referencia (lo que estadísticamente es extremadamente improbable, ya que no hay poder estadístico para concluir equivalencia en un estudio con un tamaño muestral calculado asumiendo que realmente son iguales si realmente son tan distintos), uno por exceso y otro por defecto, la diferencia sería del 40% y no del 45%. Esto se debe a que 125% es un 20% porque $1,25 = 1/0,80$.

La evaluación de la bioequivalencia promedio (a nivel poblacional) no garantiza la equivalencia a nivel individual ya que en algunos estudios se pueden observar pacientes con diferencias mayores del 20%.

Si se quisiera demostrar la equivalencia en todos los sujetos reclutados, se deberían administrar test y referencia en numerosas ocasiones a cada uno de ellos y así cada sujeto sería un estudio a su vez. Se han investigado aproximaciones como la bioequivalencia individual y se han desechado por ser peores que la aproximación actual de la equivalencia media ya que no hay evidencia de que no garantice la intercambiabilidad (García Arieta A, 2010).

La bioequivalencia individual fue una propuesta por la agencia reguladora estadounidense que pretendía garantizar todavía más la intercambiabilidad comparando no sólo la biodisponibilidad media sino también la variabilidad de las formulaciones y teniendo en cuenta, además, la posible existencia de interacción sujeto por formulación. El criterio para concluir equivalencia individual consistía en una estimación de la probabilidad basada en el método de los momentos de todos estos factores, de manera que se podían compensar unos con otros. La propuesta se descartó por inadecuada ya que una formulación menos variable y más distinta en su biodisponibilidad media podría considerarse equivalente.

Teniendo en cuenta que la variabilidad intra-individual raramente se debe a la formulación sino que es algo debido al fármaco, y la existencia de interacción sujeto por formulación es algo excepcionalmente raro que se manifestara en los estudios como un aumento de variabilidad intra-individual que dificulta la demostración de equivalencia.

Se considera un fármaco de alta variabilidad cuando el coeficiente de variación (CV) intra individual de los parámetros farmacocinéticos es igual o mayor al 30%. En este caso, ante la dificultad encontrada a la hora de determinar la bioequivalencia se han ido publicando diferentes propuestas para solucionar esta problemática.

Una de las primeras propuestas al respecto trata la posibilidad de aumentar el Error del tipo I o riesgo del usuario (Boddy AW, 1995). Esta propuesta ha sido generalmente descartada por los riesgos que implica. También del mismo autor hace referencia a una posible ampliación de los límites de equivalencia (entre 75% y 133%) al mismo tiempo intentando mantener el error nominal. Otras en cambio apuestan por una ampliación gradual de los límites en función de la variabilidad de los datos (Tothfalusi L, 2003).

Desde otro punto de vista, una manera de reducir la variabilidad de los estimadores podría ser utilizar diseños más complejos, por ejemplo aumentando el número de periodos y/o secuencias en un diseño cruzado (Patterson SD, 2001).

Actualmente las agencias reguladoras no tienen todavía un consenso de cómo proceder en este caso de alta variabilidad en lo que se refiere a los límites de equivalencia, en cambio sí parecen estar de acuerdo tanto EMEA como FDA en recomendar la utilización de diseños replicados para poder permitir la estimación de la variabilidad intra-individuo en el producto de referencia. En secciones posteriores se tratarán las propuestas de las agencias en más profundidad.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseños cruzados

La peculiaridad de los diseños cruzados (o por bloques cruzados) es que se experimenta con la misma unidad (individuo), diferentes tratamientos en diferentes periodos cada uno.

Las ventajas de estos experimentos respecto otros es el aumento de la eficacia y el ahorro de casos respecto a otros diseños no bloqueados. Este hecho es debido a que cuando se comparan tratamientos en la misma unidad experimental, la varianza **entre** las unidades (individuos) se elimina.

Por otro lado, estos diseños a menudo no son viables ante la imposibilidad de experimentar dos veces sobre el mismo individuo y también conllevan una serie de riesgos que se deben tener en cuenta (Kuehl, 2000).

- Confusión del efecto del tiempo con el del tratamiento
- Aparición de un efecto residual ("*carryover*") después del periodo de tratamiento.

Cuando se comparan dos tratamientos diferentes sobre un mismo individuo, se puede llegar a confundir un efecto del tratamiento o un efecto del periodo en el que se ha administrado, por ello se debe plantear un diseño donde se contemple un intercambio entre tratamientos y periodos. El caso más habitual es el diseño cruzado 2x2x2 o 2x2, en el cual se disponen de dos grupos diferentes a los cuales a uno de los grupos se le administra un par de tratamientos y al segundo se le administra el mismo par de tratamientos en orden inverso, de manera tal y como aparece en la Tabla 1, siendo T y R los tratamientos administrados:

Tabla 1 Ejemplo de un diseño cruzado 2x2

		Periodo	
		1	2
Secuencia	1	T	R
	2	R	T

El otro peligro que puede acontecer en un diseño cruzado es la existencia del efecto proveniente del tratamiento en el periodo anterior (efecto residual o "*carryover effect*"). Este efecto se puede definir como: "Las diferencias entre los efectos de ambos tratamientos en el segundo período serían diferentes a las diferencias de dichos efectos en el primer período. (Cobo, 2005)".

En la parte del diseño del experimento se debe tener en cuenta este factor y por tanto dejar un tiempo prudencial para permitir la eliminación del efecto del tratamiento administrado y evitar la aparición del mismo. Este efecto es conocido como periodo de limpieza o “*washout period*”.

Aunque en la parte de diseño se tomen las medidas oportunas para reducir dicho efecto, a menudo se realiza el test de hipótesis considerando que tal efecto es inexistente.

3.1.1. Modelo lineal para un diseño cruzado

La respuesta evaluada en el diseño varía dependiendo del ámbito que se evalúe, por ejemplo en el área de la medicina se recurre a menudo a los diseños cruzados cuando se quiere realizar un estudio de la bioequivalencia de un fármaco, en ese caso nuestra respuesta (que se denota en este documento como y_{ijk}) suele ser el área bajo la curva (ABC) o concentración máxima registrada (Cmax) en el individuo i , secuencia k y periodo j .

El modelo lineal considerado en un diseño cruzado de manera general es [Ec. 1].

$$y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

$$i = 1, 2, \dots, n; j = 1, 2, \dots, J, k = 1, 2, \dots, K;$$

[Ec. 1]

Donde:

- μ es la media general
- S_{ik} es el efecto aleatorio de la secuencia k en el sujeto i . Asumida idénticamente e independientemente distribuida con media 0 y varianza σ_S^2 . Varianza inter-sujeto.
- P_j es el efecto fijo del periodo. $\sum_{j=1}^J P_j = 0$
- $F_{(j,k)}$ es el efecto directo, fijo, del tratamiento en la secuencia k y el periodo j . $\sum F_{jk} = 0$
- $C_{(j-1,k)}$ es el efecto fijo residual (“carryover”) del periodo anterior ($j - 1$) y en la secuencia k . $\sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K C_{(j-1,k)} = 0$
- e_{ijk} es el efecto aleatorio del sujeto i en el periodo j y secuencia k . Asumiendo que se distribuye de manera idéntica e independiente con media 0 y varianza σ_e^2 . Varianza intra-individuo de modelo lineal.

3.1.1.1. Confusión de efectos

Se plantea un diseño con dos secuencias ($k = 1,2$), con dos periodos diferentes ($j = 1,2$), sobre N individuos donde cada individuo ($i = 1, \dots, N$) recibirá los dos tratamientos que se estudian (T y R). La estructura del diseño la podemos encontrar en la Tabla 1 (diseño TR/RT).

El diseño considerado es un factorial 2^3 completo. La matriz de diseño se puede encontrar en la Tabla 2.

Tabla 2 Diseño factorial completo para un diseño cruzado

	μ	F	C	P	F·C	F·P	C·P	F·C·P
\bar{y}_{T11}	1	1	1	1	1	1	1	1
\bar{y}_{R11}	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1
\bar{y}_{T12}	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1
\bar{y}_{R12}	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1
\bar{y}_{T21}	1	1	1	-1	1	-1	-1	-1
\bar{y}_{R21}	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1
\bar{y}_{T22}	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
\bar{y}_{R22}	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1

Si la medida de interés es y_{ijk} , según esta matriz la estimación del efecto F sería [Ec. 2].

$$F = \frac{1}{4}[(\bar{y}_{T11} + \bar{y}_{T12} + \bar{y}_{T21} + \bar{y}_{T22}) - (\bar{y}_{R11} + \bar{y}_{R12} + \bar{y}_{R21} + \bar{y}_{R22})] \quad [\text{Ec. 2}]$$

La matriz de diseño en un diseño cruzado de 2x2, por su naturaleza, no permite calcular las medias de \bar{y}_{R11} , \bar{y}_{T12} , \bar{y}_{T21} e \bar{y}_{R22} . Por tanto, la estimación de efectos principales se confunde con las interacciones de 2 como se puede observar en la Tabla 3.

Tabla 3 Efectos confundidos con interacciones de dos

	μ	F	C	P	F·C	F·P	C·P	F·C·P
\bar{y}_{T11}	1	1	1	1	1	1	1	1
\bar{y}_{R11}	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1
\bar{y}_{T12}	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1
\bar{y}_{R12}	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1
\bar{y}_{T21}	1	1	1	-1	1	-1	-1	-1
\bar{y}_{R21}	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1
\bar{y}_{T22}	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
\bar{y}_{R22}	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1

La confusión en este diseño se produce entre:

- μ y F·C·P
- F y C·P
- C y F·P
- P y F·C

Dada esta situación es preciso asumir que ciertos efectos deban ser inapreciables. En general solamente consideraremos los efectos principales, no considerado los efectos producidos por las interacciones de los principales.

Por tanto, el valor esperado de y_{ijk} será: $E(\bar{y}_{\cdot kj}) = \mu_{jk} = \mu + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)}$ Para cada respuesta en el diseño TR/RT:

- $E(\bar{y}_{\cdot 11}) = \mu_{11} = \mu + P_1 + F_1$
- $E(\bar{y}_{\cdot 12}) = \mu_{12} = \mu + P_2 + F_2 + C_1$
- $E(\bar{y}_{\cdot 21}) = \mu_{21} = \mu + P_1 + F_2$
- $E(\bar{y}_{\cdot 22}) = \mu_{22} = \mu + P_2 + F_1 + C_2$

Las mismas esperanzas se pueden representar considerando las relaciones extraídas del modelo lineal.

La suma de los efectos $F_1 + F_2^6 = 0$, de manera que $F_2 = -F_1$. También podemos considerar las mismas relaciones para $P_2 = -P_1$ y $C_2 = -C_1$.⁷

- $E(\bar{y}_{\cdot 11}) = \mu_{11} = \mu + P_1 + F_1$
- $E(\bar{y}_{\cdot 12}) = \mu_{12} = \mu + P_2 + F_2 + C_1 = \mu - P_1 - F_1 + C_1$
- $E(\bar{y}_{\cdot 21}) = \mu_{21} = \mu + P_1 + F_2 = \mu + P_1 - F_1$
- $E(\bar{y}_{\cdot 22}) = \mu_{22} = \mu + P_2 + F_1 + C_2 = \mu - P_1 + F_1 - C_1$

3.1.2. Estimación del efecto del tratamiento

A partir del diseño 2x2 (o TR/RT) que se ha establecido en la sección 3.1 se define el efecto del tratamiento como la diferencia en la respuesta entre los tratamientos en una misma secuencia, de tal manera que:

- En la primera secuencia (TR) : $E(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) = (\mu + P_1 + F_1) - (\mu + P_2 + F_2 + C_1) = P_1 - P_2 + F_1 - F_2 + C_1$

⁶ Al tratarse de un diseño TR/RT se simplifica la notación de $F_{(j,k)}$ ya que $F_{(1,1)} = F_{(2,2)} = F_1 = F_T$ y $F_{(1,2)} = F_{(2,1)} = F_2 = F_R$

⁷ Al tratarse de un diseño TR/RT se simplifica la notación de $C_{(j-1,k)}$ ya que siempre se hace referencia al efecto “carryover” del periodo uno.

- En la segunda secuencia (RT): $E(\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22}) = (\mu + P_1 + F_2) - (\mu + P_2 + F_1 + C_2) = P_1 - P_2 + F_2 - F_1 + C_2$

Por tanto, la esperanza del efecto del tratamiento entre las dos secuencias será [Ec. 3].

$$\begin{aligned} E\left\{\frac{1}{2}[(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) - (\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22})]\right\} \\ = \frac{1}{2}[(P_1 - P_2 + F_1 - F_2 + C_1) - (P_1 - P_2 + F_2 - F_1 - C_2)] \\ = \frac{1}{2}[(2F_1 - 2F_2) - (C_1 - C_2)] = (F_1 - F_2) - \frac{(C_1 - C_2)}{2} = F - \frac{C}{2} \end{aligned} \quad [\text{Ec. 3}]$$

Si se considera $F = F_1 - F_2$ el efecto del tratamiento, $P = P_1 - P_2$ y $C = C_1 - C_2$

- En el caso que $C_1 \neq C_2$ el estimador de F esta sesgado por el efecto $\frac{C_1 - C_2}{2}$.
Se puede hacer una estimación parcial de F en el primer periodo donde no existe el efecto C tal y como aparece en [Ec. 4].

$$\hat{F}|C = \bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 21} = (\mu + P_1 + F_1) - (\mu + P_1 + F_2) = F_1 - F_2 \quad [\text{Ec. 4}]$$

- En el caso que $C_1 = C_2$ el estimador de F es insesgado de tal y como aparece en [Ec. 5].

$$\hat{F} = \frac{1}{2}[(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) - (\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22})]$$

[Ec. 5]

De donde se extrae que $\bar{y}_T = \frac{1}{2}(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 22})$ y $\bar{y}_R = \frac{1}{2}(\bar{y}_{\cdot 12} - \bar{y}_{\cdot 21})$

La estimación de la varianza del efecto del tratamiento F , a partir de la expresión del estimador, corresponde a [Ec. 6].

Para facilitar el cálculo del estimador F , se indica primeramente la varianza para el efecto parcial de la secuencia:

$$\begin{aligned} Var(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) &= Var\{(\mu + S_{i1} + P_1 + F_1 + e_{(i,1,1)}) - (\mu + S_{i1} + P_2 + F_2 + C_1 + e_{(i,2,1)})\} \\ &= Var(e_{(i,1,1)} - e_{(i,2,1)}) = 2\sigma_e^2 \end{aligned}$$

Las diferencias ente $\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}$ se basan en diferencias de efectos fijos, que no contribuyen en la estimación de la varianza. El efecto aleatorio S_{ik} contribuye de la misma manera en la secuencia, por tanto, en la diferencia el término queda anulado.

$$Var(\hat{F}) = Var\left(\frac{1}{2}[(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) - (\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22})]\right) = \frac{1}{4}\left(\frac{2\sigma_e^2}{n_1} + \frac{2\sigma_e^2}{n_2}\right) = \frac{\sigma_e^2}{2}\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) \quad [\text{Ec. 6}]$$

Basándose en la inferencia sobre dos muestras independientes se puede realizar un test de hipótesis sobre este parámetro F , utilizando el estadístico t que se distribuye como una $t - Student$ con $(n_1 + n_2 - 2)$ grados de libertad [Ec. 7].

$$\begin{cases} H_0: F_1 - F_2 = 0 \\ H_1: F_1 - F_2 \neq 0 \end{cases} \quad [\text{Ec. 7}]$$

El estadístico t se define en [Ec. 8]. $t = \frac{\hat{F}}{\frac{\hat{\sigma}_e}{2} \sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = \frac{\hat{F}}{\frac{\hat{\sigma}_e}{2} \sqrt{\left(\frac{2}{n}\right)}}$

$$* n = n_1 = n_2, \text{ si } n_1 \neq n_2 \quad [\text{Ec. 8}]$$

Siendo $\hat{\sigma}_F$ la varianza estimada para el \hat{F} .

Por otro lado, la definición para un intervalo de confianza $(1 - \alpha) \cdot 100\%$ es [Ec. 9].

$$\hat{F} \pm t_{\left(1-\frac{\alpha}{2}, n_1+n_2-2\right)} \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_e^2}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} \quad [\text{Ec. 9}]$$

Esta prueba de hipótesis se realiza para el efecto del tratamiento, no tendría validez si queremos realizar una prueba de hipótesis para establecer equivalencia (ver 3.2.1).

3.1.3. Estimación del efecto periodo

De la misma manera que se ha definido el efecto periodo se puede estimar de qué forma afecta el experimentar en diferentes periodos (efecto periodo) [Ec. 10].

$$E \left\{ \frac{1}{2} [(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) + (\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22})] \right\} = \frac{1}{2} [(P_1 - P_2 + F_1 - F_2 + C_1) + (P_1 - P_2 + F_2 - F_1 - C_2)] = \frac{1}{2} [(2P_1 - 2P_2) + (C_1 - C_2)] = (P_1 - P_2) - \frac{(C_1 - C_2)}{2} = P - \frac{C}{2} \quad [\text{Ec. 10}]$$

Donde se ha definido el efecto periodo como $P = P_1 - P_2$

El estimador insesgado cuando los efectos $C_1 = C_2$ es [Ec. 11].

$$\hat{P} = \frac{1}{2} [(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) + (\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22})] \quad [\text{Ec. 11}]$$

La varianza del estimador la podemos extraer de la propia expresión de la estimación [Ec. 12].

$$Var(\hat{P}) = Var \left(\frac{1}{2} [(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) + (\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22})] \right) = \frac{\sigma_e^2}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \quad [\text{Ec. 12}]$$

Al igual que se ha visto con el efecto del tratamiento, también podemos realizar inferencia sobre este parámetro [Ec. 13].

$$t = \frac{\hat{P}}{\frac{\hat{\sigma}_e^2}{2} \sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \sim t - Student (n_1 + n_2 - 2) \text{ grados de libertad}$$

[Ec. 13]

En este caso, la definición del intervalo de confianza $(1 - \alpha) \cdot 100\%$ es [Ec. 14].

$$\hat{P} \pm t_{(1-\frac{\alpha}{2})}(n_1 + n_2 - 2) \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_e^2}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

[Ec. 14]

3.1.4. Estimación del efecto residual o “carryover”

Consideramos las esperanzas de las sumas entre las dos respuestas de una misma secuencia de manera que:

- En la primera secuencia (TR) : $E(\bar{y}_{.11} + \bar{y}_{.12}) = (\mu + P_1 + F_1) + (\mu + P_2 + F_2 + C_1) = 2\mu + (P_1 + P_2) + (F_1 + F_2) + C_1$
- En la segunda secuencia (RT) : $E(\bar{y}_{.21} + \bar{y}_{.22}) = (\mu + P_1 + F_2) + (\mu + P_2 + F_1 + C_2) = 2\mu + (P_1 + P_2) + (F_1 + F_2) + C_2$

El efecto $C = C_1 - C_2$ se extrae de la siguiente expresión [Ec. 15].

$$\begin{aligned} E[(\bar{y}_{.11} + \bar{y}_{.12}) - (\bar{y}_{.21} + \bar{y}_{.22})] \\ = (2\mu + (P_1 + P_2) + (F_1 + F_2) + C_1) - (2\mu + (P_1 + P_2) + (F_1 + F_2) + C_2) \\ = C_1 - C_2 = C \end{aligned}$$

[Ec. 15]

Por tanto el estimador \hat{C} que se obtiene a partir de [Ec. 16].

$$\boxed{\hat{C} = (\bar{y}_{.11} + \bar{y}_{.12}) - (\bar{y}_{.21} + \bar{y}_{.22})}$$

[Ec. 16]

Para el cálculo de la varianza se puede extraer de [Ec. 17].

Se desarrolla la estimación de la varianza para $E(\bar{y}_{.11} + \bar{y}_{.12})$ de manera que:

$$\begin{aligned} Var(\bar{y}_{.11} - \bar{y}_{.12}) &= Var\{(\mu + S_{i1} + P_1 + F_1 + e_{(i,1,1)}) + (\mu + S_{i1} + P_2 + F_2 + C_1 + e_{(i,2,1)})\} \\ &= Var(2S_{i1} + e_{(i,1,1)} + e_{(i,2,1)}) = 4\sigma_S^2 + 2\sigma_e^2 \end{aligned}$$

En la varianza en cada $\bar{y}_{.kj}$ solamente contribuyen los efectos aleatorios que en cada caso son S_{ik} y $e_{(i,j,k)}$. Nótese que la estimación del error asociada al efecto residual (“carryover”) es considerablemente mayor a la estimación del error de los otros efectos del modelo lineal, efecto periodo y efecto del tratamiento, debido a que se incluye en la estimación el componente de la varianza inter-individuo (σ_S^2).

$$\begin{aligned} Var(\hat{C}) &= Var\{(\bar{y}_{.11} + \bar{y}_{.12}) - (\bar{y}_{.21} + \bar{y}_{.22})\} = \frac{4\sigma_S^2 + 2\sigma_e^2}{n_1} + \frac{4\sigma_S^2 + 2\sigma_e^2}{n_2} \\ &= \boxed{(4\sigma_S^2 + 2\sigma_e^2) \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \end{aligned}$$

[Ec. 17]

Tal como se ha comentado en secciones anteriores el efecto residual o “carryover” puede determinar la estimación del efecto del tratamiento [Ec. 18].

$$t = \frac{\hat{C}}{(4\hat{\sigma}_S^2 + 2\hat{\sigma}_e^2) \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \sim t - Student (n_1 + n_2 - 2) \text{ grados de libertad}$$

[Ec. 18]

Y la definición del intervalo de confianza $(1 - \alpha) \cdot 100\%$ es [Ec. 19].

$$\hat{C} \pm t_{(1-\frac{\alpha}{2}, n_1+n_2-2)} \sqrt{(4\hat{\sigma}_S^2 + 2\hat{\sigma}_e^2) \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}$$

[Ec. 19]

3.1.5. Ejemplo de un diseño 2x2 (TR/RT)

Para ilustrar el cálculo de los estimadores se utilizarán los datos⁸ recogidos en la Tabla 4 que corresponden a 32 individuos de los cuales se registró el área bajo la curva (ABC) de la formulación establecida en cada secuencia y periodo. 17 individuos recibieron la combinación RT (Referencia, Test) y 15 recibieron la combinación TR.

En el diseño original se planeó para número igual de individuos en cada grupo (TR o RT). Sin embargo, en el transcurso del ensayo, dos sujetos del grupo TR decidieron no participar en el estudio.

⁸ Datos extraídos del Ejemplo 3.1. Patterson.S y Jones.B (2006) “Bioequivalence and statistics in Clinical Pharmacology”

Tabla 4 Ejemplo diseño 2x2

Periodo				Periodo			
Sujeto		1	2	Sujeto		1	2
Secuencia RT	1	2849	2230	Secuencia TR	2	2025	2000
	4	2790	2864		3	2090	1826
	5	2112	1744		6	2006	1881
	8	1736	1882		7	2202	1935
	9	1356	1175		10	1838	1602
	11	1775	1585		12	1898	2504
	16	2997	2237		15	1129	1036
	17	1973	1778		18	2014	1938
	19	1454	1297		20	1900	1730
	21	2469	2023		22	1763	1472
	24	1584	1855		23	1678	1336
	25	4004	2449		26	2271	2389
	28	1944	1593		27	1986	1857
	29	1175	1147		30	2519	1941
	31	1696	1801		35	1560	1629
	34	1737	1655				
	36	2040	2199				

En la práctica las estimaciones se realizan utilizando la transformación logarítmica de los datos ya que se adecuan mejor a una distribución normal.

La estimación puntual para el efecto de la formulación utilizando la transformación es $y_{ikj}^* = \ln(y_{ikj})$. En la Tabla 5 encontramos las medias por grupo y secuencia de los datos del ejemplo ya transformados en la escala logarítmica ($\log(ABC)$).

Tabla 5 Medias por periodos y secuencia del ejemplo diseño 2x2

		Periodo	
		1	2
Secuencia	1	$\bar{y}_{.11} = 7,6 (17)$	$\bar{y}_{.12} = 7,496 (17)$
	2	$\bar{y}_{.21} = 7,548 (15)$	$\bar{y}_{.22} = 7,477 (15)$

De tal manera que, según las expresiones de las secciones anteriores, se obtiene:

- Para el efecto del tratamiento [Ec. 21] y [Ec. 22].

$$\begin{aligned}\hat{F}^* &= \frac{1}{2}[(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) - (\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22})] = \frac{1}{2}[(7,6 - 7,496) - (7,548 - 7,477)] \\ &= -0,0165\end{aligned}$$

[Ec. 20]

$$Var(\hat{F}^*) = \frac{\hat{\sigma}_{ep}^2}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) = \frac{0,011}{2} \left(\frac{1}{15} + \frac{1}{17} \right) = 6,90 \cdot 10^{-4}$$

[Ec. 21]

La estimación de $\hat{\sigma}_{ep}^2$ es el estimador de la varianza del error residual puede expresarse como se describe en [Ec. 22].

$$\hat{\sigma}_{ep}^2 = \frac{\hat{\sigma}_{e_{TR}}^2(n_1 - 1) + \hat{\sigma}_{e_{RT}}^2(n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}$$

[Ec. 22]

En este caso, la prueba de hipótesis para el efecto del tratamiento a partir del estadístico t es [Ec. 23].

$$t = \frac{\hat{F}}{\frac{\hat{\sigma}_{ep}^2}{2} \sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} = \frac{-0,0165}{0,0741 \sqrt{\left(\frac{1}{15} + \frac{1}{17} \right)}} = -0,630$$

[Ec. 23]

El p-valor resultante, al utilizar un nivel de significación del 5%, es 0,733. Por tanto no tenemos evidencias de diferencias entre los efectos de los tratamientos.

Desde el punto de vista de intervalo de confianza éste sería $IC_{95\%} = [-0,070; 0,037]$

- Para el efecto periodo [Ec. 24] y [Ec. 25]

$$\begin{aligned}\hat{P}^* &= \frac{1}{2}[(\bar{y}_{\cdot 11} - \bar{y}_{\cdot 12}) + (\bar{y}_{\cdot 21} - \bar{y}_{\cdot 22})] = \frac{1}{2}[(7,6 - 7,496) + (7,548 - 7,477)] \\ &= 0,044\end{aligned}$$

[Ec. 24]

$$Var(\hat{P}^*) = \frac{\hat{\sigma}_{ep}^2}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) = 6,90 \cdot 10^{-4}$$

[Ec. 25]

La estimación de la varianza para el efecto periodo es equivalente a la varianza calculada para el efecto del tratamiento.

La prueba de hipótesis para el efecto periodo utilizando un nivel de significación del 5% es [Ec. 26].

$$t = \frac{\hat{p}}{\frac{\hat{\sigma}_{ep}^2}{2} \sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = \frac{0,044}{0,0741 \sqrt{\left(\frac{1}{15} + \frac{1}{17}\right)}} = 1,662$$

[Ec. 26]

El p-valor resultante del contraste es 0,053, con lo cual no tenemos evidencias suficientes para rechazar la hipótesis nula de igualdad de efectos $P_1 - P_2$.

El intervalo de confianza equivalente: $IC_{95\%} = [-0,010; 0,097]$

- La estimación para el efecto residual o “carryover” [Ec. 27] y [Ec. 28].

$$\hat{C}^* = (\bar{y}_{\cdot 11} + \bar{y}_{\cdot 12}) - (\bar{y}_{\cdot 21} + \bar{y}_{\cdot 22}) = (7,6 + 7,496) - (7,548 + 7,477) = 0,0718$$

[Ec. 27]

$$Var(\hat{C}^*) = (4\hat{\sigma}_s^2 + 2\hat{\sigma}_e^2) \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) = 0,2283 \cdot \left(\frac{1}{15} + \frac{1}{17}\right) = 2,864 \cdot 10^{-2}$$

[Ec. 28]

Como es de esperar, la variabilidad inter-individual es menor a la variabilidad intra-individual como así se puede comprobar con las varianzas del efecto tratamiento (F) y periodo (P), comparadas con la varianza del efecto residual o “carryover” (C).

El contraste de hipótesis para evaluar la igualdad entre los efectos utilizando el estadístico t es [Ec. 29].

$$t = \frac{\hat{C}}{\sqrt{(4\hat{\sigma}_s^2 + 2\hat{\sigma}_e^2) \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = 0,424$$

[Ec. 29]

El p-valor resultante (0,337) indica que no se tiene evidencias suficientes para rechazar la hipótesis nula de igualdad en los efectos residuales.

La solución equivalente mediante el intervalo: $IC_{95\%} = [-0,274; 0,417]$

3.2. Bioequivalencia promedio

En la primera sección se ha tratado el tipo de diseño que se utiliza en un estudio de bioequivalencia. En esta, trataremos propiamente los criterios para determinar la bioequivalencia.

3.2.1. Planteamiento de la prueba de bioequivalencia

El planteamiento clásico de una prueba de hipótesis se basa en dos hipótesis diferentes, una H_0 y otra hipótesis H_1 donde, tras aplicar un razonamiento estadístico al problema, se determina cual de las dos opciones es más plausible. Si utilizamos este mismo razonamiento para determinar la prueba de bioequivalencia el planteamiento sería [Ec. 30].

$$\begin{cases} H_0: \mu_T - \mu_R = 0 \\ H_1: \mu_T - \mu_R \neq 0 \end{cases}$$

[Ec. 30]

Determinando $\mu_T - \mu_R = 0$ como la equivalencia entre las dos formulaciones.

Este planteamiento en un diseño cruzado 2x2 como el que se ha planteado en las secciones anteriores se resolvería mediante el estadístico que se distribuye como una $t - Student$ con $(n_1 + n_2 - 2)$ grados de libertad [Ec. 31].

$$t = \frac{(\bar{y}_T - \bar{y}_R)}{\hat{\sigma}_{ep} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$$Si |t| > \left| t_{\left(\frac{\alpha}{2}, n_1+n_2-2\right)} \right| \text{ se rechazaría } H_0$$

[Ec. 31]

El peligro de este planteamiento es que a medida que aumenta el número de casos en el experimento (aumenta n) disminuye el valor de $S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$, por consiguiente, aumenta la probabilidad de que se rechace la hipótesis nula de interés.

De este riesgo se replantea la prueba de hipótesis [Ec. 32]

$$H_0: F \leq -\epsilon \text{ y } F \geq \epsilon$$

$$H_1: -\epsilon < F < \epsilon$$

[Ec. 32]

Donde se plantea descomponer la prueba de equivalencia en dos pruebas de hipótesis

unilaterales (Schuirmann, 1987) [Ec. 33]. $H_{01}: F \leq -\epsilon$ vs. $H_{11}: F > -\epsilon$

$$H_{02}: F \geq \epsilon \text{ vs. } H_{12}: F < \epsilon$$

$$\text{donde } F = \mu_T - \mu_R$$

[Ec. 33]

A partir de estas pruebas se determinará la bioequivalencia promedio si y sólo si ambas hipótesis H_{01} y H_{02} se rechazan con un nivel de significación determinado previamente. A este planteamiento se le conoce como Prueba Doblemente Unilateral (PDU) o “Two One Sided Test” (TOST).

Este nuevo planteamiento se resolvería:

- Si $t_1 > t_{(1-\alpha, N-2)}$ se rechazaría $H_{01} \rightarrow F = \mu_T - \mu_R > -\epsilon$
- Si $t_2 > t_{(\alpha, N-2)}$ se rechazaría $H_{02} \rightarrow F = \mu_T - \mu_R < \epsilon$

Por la definición de esta prueba H_{01} y H_{02} no pueden ser simultáneamente ciertas, por tanto los riesgos α no se suman. Por convención, el p-valor resultante de la prueba se considera el mayor de las dos pruebas unilaterales.

3.2.1.1. Principio de inclusión de intervalos

La decisión mediante el valor p es equivalente a utilizar un intervalo adecuado al contraste de hipótesis realizado (PDU). La metodología a seguir se conoce como el “principio de inclusión de intervalos” el cual describe que, para declarar bioequivalencia, el intervalo de confianza $1-2\alpha$ del estimador puntual debe estar entre los límites de bioequivalencia $[-\epsilon; \epsilon]$.

Según el intervalo definido, si se considera un nivel de significación $\alpha=0,05$ el intervalo de confianza creado sería del 90% ($1 - 2 \cdot 0,05 = 0,9$), aun así, el error tipo I de la prueba global de bioequivalencia no cambia (Error tipo I = 5%).

Si se define α^* como el nivel de significación para un intervalo de confianza de una media muestral, el intervalo se describe en [Ec. 34].

$$\begin{aligned} \hat{F} \pm t_{\left(1-\frac{\alpha^*}{2}\right)}(n-2) \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_e^2}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} &= \hat{F} \pm t_{(1-2\alpha/2, N-2)} \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_e^2}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} \\ &= \boxed{\hat{F} \pm t_{(1-\alpha)}(N-2) \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_e^2}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \end{aligned}$$

[Ec. 34]

3.2.2. Criterios de equivalencia

Para determinar la bioequivalencia nos interesa que los dos (o más) fármacos que se están evaluando estén en la misma cantidad en el lugar de acción. De todas maneras, se han establecidos diferentes criterios para determinar la bioequivalencia promedio que se presentan a continuación (Liu.J, 2009):

- **Regla 75/75:** Al menos un 75% de los individuos de los ratios de los individuos se debe encontrar entre los límites de (75%,125%)
- **Regla 80/20:** El ratio de medias entre la formulación que se evalúa y la formulación de referencia no deben ser estadísticamente significativas. La potencia de esta prueba debe ser al menos del 80% considerando que la verdadera diferencia podría ser de al menos un 20% de la media observada en la formulación de referencia.
- **Regla ± 20 :** Se determina bioequivalencia promedio si la formulación evaluada se encuentra dentro de ± 20 respecto la formulación de referencia.
- **Regla 80/125:** Se concluye bioequivalencia si el promedio de la formulación evaluada se encuentra dentro del intervalo (80%, 125%) respecto la formulación de referencia. Este criterio da lugar a un modelo multiplicativo que se puede transformar a un modelo aditivo realizando una transformación a la escala logarítmica.

Por tanto si se trabaja en la escala original, para la razón de medias se debe encontrar 0,8 y 1,25, es decir $r = \frac{\mu_T}{\mu_R}$; $0,8 \leq r \leq 1,25$.

En caso de utilizar la escala logarítmica la razón se transforma en una diferencia de las medias transformadas. $d = \ln(\mu_T) - \ln(\mu_R)$; $\ln(0,8) \leq d \leq \ln(1,25)$.

3.2.3. Evaluación de la bioequivalencia en un diseño 2x2

En la sección 3.1 se han tratado este tipo de diseños y se han calculado los efectos de cada uno de ellos. Sobre este mismo ejemplo evaluaremos la bioequivalencia para el parámetro farmacocinético registrado.

Como se ha comentado anteriormente, el criterio más utilizado para determinar la bioequivalencia en la actualidad es la **regla 80/125**. En este ejemplo se utilizó la transformación logarítmica en el cálculo de los efectos puntuales, por tanto los límites utilizados serán $[\ln(0,8) = -0,2231$; $\ln(1,25) = 0,2231]$ y el nivel de significación del 5%.

El estimador puntual del ejemplo $\mu_T - \mu_R = \hat{F} = -0,0165$ y el estadístico utilizado para resolver el contraste es t , que se distribuye como un t - *Student* con N-2 grados de libertad [Ec. 35].

$$t_1 = \frac{(\bar{y}_T - \bar{y}_R) + \epsilon}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \text{ o } t_2 = \frac{(\bar{y}_T - \bar{y}_R) - \epsilon}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad [\text{Ec. 35}]$$

- $t_1 = \frac{-0,0165+0,2231}{0,0741 \sqrt{\left(\frac{1}{15}+\frac{1}{17}\right)}} = 7,85 \text{ con } 30 \text{ grados de libertad} \rightarrow p - \text{valor} = 4,63 \cdot 10^{-9}$
- $t_2 = \frac{-0,0165-0,2231}{0,0741 \sqrt{\left(\frac{1}{15}+\frac{1}{17}\right)}} = -9,11 \text{ con } 30 \text{ grados de libertad} \rightarrow p - \text{valor} = 1,91 \cdot 10^{-10}$

Los resultados de las dos pruebas unilaterales se rechazan ya que el p-valor en cada una de ellas es inferior al nivel de significación fijado.

Utilizando el principio de inclusión de intervalos [Ec. 36].

$$-0,0165 \pm t_{(1-0,05)}(30) \sqrt{6,90 \cdot 10^{-4}} = -0,0165 \pm 0,0446 \rightarrow [-0,0612; 0,0280] \quad [\text{Ec. 36}]$$

Según el análisis llevado a cabo, se tienen evidencias de bioequivalencia entre la dos formulaciones comparadas para el parámetro farmacocinético ABC.

3.3. Bioequivalencia en fármacos de alta variabilidad

Los fármacos de alta variabilidad son aquellos cuyo coeficiente de variación (CV^9) intra-individuo es superior o igual al 30%. Determinar la bioequivalencia en estos casos utilizando los límites habituales de 80%-125%, requiere un aumento considerable del número de casos. Existen otras consideraciones tanto en el ámbito metodológico como analítico que intentan dar solución a esta problemática.

3.3.1. Tamaño de la muestra

Uno de los parámetros que participan en el cálculo del tamaño de muestra es la varianza, por ello, si la variabilidad es elevada, ésta influirá en el tamaño de muestra de tal manera que se requerirá un mayor número de sujetos que participen en el estudio. Se puede ver en la Figura 3, como para diferentes valores de CV en el cálculo del tamaño muestra aumenta el número de casos considerando los mismo límites de bioequivalencia 80%-125% (o utilizando la escala logarítmica entre $\ln(0.8)$ y $\ln(1.25)$), una significación del 5% y una potencia del 80%. El cálculo se realiza considerando un caso en que la razón de medias geométricas (GMR) es igual a 0,95 y se basa en un diseño cruzado de dos periodos y dos secuencias (TR/RT), que es el más habitual en un estudio de bioequivalencia.

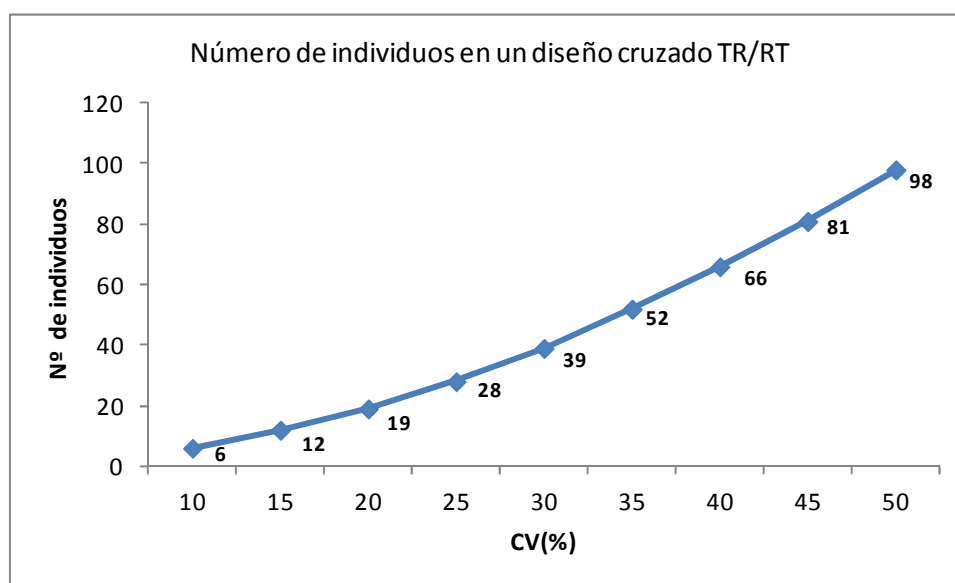


Figura 3 Cálculo¹⁰ del tamaño muestral para un diseño TR/RT para diferentes valores de CV

⁹ $CV(\%) = 100\sqrt{e^{s_{WR}^2} - 1}$ donde $s_{WR}^2 = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^I (y_{Rikj} - \bar{y}_{Rik.})^2$ corresponde a la varianza intra-individuo del fármaco de Referencia (y_R).

¹⁰ Utilizando el procedimiento `proc power` en SAS 9.2.

3.3.2. Diseño experimental

La demostración de bioequivalencia promedio para fármacos altamente variables requiere un gran número de sujetos en un estudio cruzado de dos períodos. La aplicación de diseños replicados reduce el número de casos necesarios.

Basándonos en un estudio cruzado $2 \times 2 \times 2^{11}$ con un coeficiente de variación intra-individuo del 50%, y considerando una razón (Test/Referencia) de 0,95, un nivel de significación del 0,05 y una potencia de 0,8 intentaremos evaluar cual es la reducción en el tamaño de muestra para diferentes diseños replicados (Tabla 6).

Tabla 6 Cálculos del tamaño muestra para diferentes diseños cruzados

Diseño	α	CV	Razón	LI	LS	Nº casos	Potencia real	Potencia teórica	% de un diseño 2x2
2x2x2	0,05	50%	0,95	0,8	1,25	98	0,803	0,8	
2x2x3	0,05	50%	0,95	0,8	1,25	74	0,808	0,8	75,75
2x3x3	0,05	50%	0,95	0,8	1,25	75	0,813	0,8	75,53
2x2x4	0,05	50%	0,95	0,8	1,25	50	0,813	0,8	51,02
2x4x4	0,05	50%	0,95	0,8	1,25	52	0,827	0,8	53,06

La mayor reducción en el tamaño de muestra se debe al aumento de periodos en cada secuencia, casi un 25% al incluir el tercer periodo (diseños 2x2x3 y 2x3x3) en cada secuencia y aproximadamente un 50% al incluir cuatro periodos por secuencia (diseños 2x2x4 y 2x4x4).

3.3.2.1. Diseños para establecer la bioequivalencia en drogas de alta variabilidad

Las principales agencias del medicamento recomiendan utilizar diseños replicados con el fin de estimar la variabilidad intra-individual sobre el mismo fármaco de referencia.

Para un caso de alta variabilidad el diseño $2 \times 2 \times 2$ no sería válido ya que no nos permite estimar la variabilidad intra-individual en el fármaco de referencia, por tanto es necesario plantear otro tipo de diseños como por ejemplo un diseño replicado parcial (TRR/RTR/RRT)¹² o un diseño replicado completo (TRTR/RTRT)¹³

¹¹ Un diseño $2 \times 2 \times 2$ se refiere a un típico diseño cruzado comparando dos tratamientos, en dos secuencias diferentes y evaluando cada tratamiento en dos periodos diferentes (tratamiento x secuencia x periodo)

¹² Este diseño corresponde a un diseño $2 \times 3 \times 3$ de la sección anterior

¹³ Este diseño corresponde a un diseño $2 \times 2 \times 4$ de la sección anterior

3.3.2.1.1. Diseño parcial de tres periodos y tres secuencias

Este diseño consta de tres secuencias diferentes en las cuales se le administra a los sujetos dos veces en cada una de ellas la formulación de referencia, como se puede observar en la Tabla 7.

Tabla 7 Diseño replicado parcial 3 periodos, 3 secuencias

		Periodo		
		1	2	3
Secuencia	1	T	R	R
	2	R	T	R
	3	R	T	T

El estimador del efecto del tratamiento se obtiene a partir del método de los momentos (MoM) [Ec. 37].

$$\begin{aligned}
 \hat{F} &= \frac{(\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.12}) + (\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.13}) + (\bar{Y}_{.22} - \bar{Y}_{.21}) + (\bar{Y}_{.22} - \bar{Y}_{.23}) + (\bar{Y}_{.33} - \bar{Y}_{.31}) + (\bar{Y}_{.33} - \bar{Y}_{.32})}{6} \\
 &= \frac{(2\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.12} - \bar{Y}_{.13}) + (2\bar{Y}_{.22} - \bar{Y}_{.21} - \bar{Y}_{.23}) + (2\bar{Y}_{.33} - \bar{Y}_{.31} - \bar{Y}_{.32})}{6} \\
 &= \left[\frac{1}{6} [(2\bar{Y}_{.11} + 2\bar{Y}_{.22} + 2\bar{Y}_{.33}) - (\bar{Y}_{.12} + \bar{Y}_{.13} + \bar{Y}_{.21} + \bar{Y}_{.23} + \bar{Y}_{.31} + \bar{Y}_{.32})] \right]
 \end{aligned}$$

[Ec. 37]

Y la varianza del estimador se puede obtener a partir de [Ec. 38].

$$\begin{aligned}
 Var(\hat{F}) &= Var\left(\frac{(2\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.12} - \bar{Y}_{.13}) + (\bar{Y}_{.22} - \bar{Y}_{.21} - \bar{Y}_{.23}) + (\bar{Y}_{.33} - \bar{Y}_{.31} - \bar{Y}_{.32})}{6}\right) \\
 &= \frac{1}{36} [Var(2\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.12} - \bar{Y}_{.13}) + Var(\bar{Y}_{.22} - \bar{Y}_{.21} - \bar{Y}_{.23}) \\
 &\quad + Var(\bar{Y}_{.33} - \bar{Y}_{.31} - \bar{Y}_{.32})] = \left[\frac{\hat{\sigma}_e^2}{6} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} \right) \right]
 \end{aligned}$$

[Ec. 38]

La varianza de $\frac{(2\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.12} - \bar{Y}_{.13})}{6}$ corresponde al efecto de la primera secuencia y es:

$$\begin{aligned}
 Var\left(\frac{(2\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.12} - \bar{Y}_{.13})}{6}\right) &= \frac{1}{36} Var(2\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.12} - \bar{Y}_{.13}) = \frac{1}{36} \left[\frac{2\sigma_e^2 + \sigma_e^2 + \sigma_e^2}{n_1} \right] = \frac{1}{36} \left(\frac{6\sigma_e^2}{n_1} \right) \\
 &= \frac{6\sigma_e^2}{36} \left(\frac{1}{n_1} \right)
 \end{aligned}$$

Una aplicación práctica a un diseño replicado TRR/RTR/RRT se puede encontrar en la sección 7.1.2.4.1.2, en los anexos de este trabajo.

3.3.2.1.2. Otros diseños replicados

Se pueden plantear otros tipos de diseño como son los que se encuentran en la Tabla 8 donde se presentan las estimaciones puntuales y la varianza para cada uno de los diseños.

Tabla 8 Estimación del efecto y la varianza para diferentes diseños replicados

Diseño	Estimador $\hat{\delta}$	$Var(\hat{\delta})$
TRR RRT	$\hat{F} = \frac{1}{4}[(2\bar{Y}_{.11} + 2\bar{Y}_{.23}) - (\bar{Y}_{.12} + \bar{Y}_{.13} + \bar{Y}_{.21} + \bar{Y}_{.22})]$	$Var(\hat{F}) = \frac{3 \cdot \hat{\sigma}_e^2}{8} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)$
TRTR RTRT	$\hat{F} = \frac{1}{4}[(\bar{Y}_{.11} + \bar{Y}_{.13} + \bar{Y}_{.22} + \bar{Y}_{.23}) - (\bar{Y}_{.12} + \bar{Y}_{.14} + \bar{Y}_{.21} + \bar{Y}_{.23})]$	$Var(\hat{F}) = \frac{\hat{\sigma}_e^2}{4} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)$
TRTR RTRT TTTR	$\hat{F} = \frac{1}{6}[(\bar{Y}_{.11} + \bar{Y}_{.13} + \bar{Y}_{.22} + \bar{Y}_{.23} + \bar{Y}_{.31} + \bar{Y}_{.32}) - (\bar{Y}_{.12} + \bar{Y}_{.14} + \bar{Y}_{.21} + \bar{Y}_{.23} + \bar{Y}_{.33} + \bar{Y}_{.34})]$	$Var(\hat{F}) = \frac{\hat{\sigma}_e^2}{9} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} \right)$
TRTR RTRT TTTR RRTT	$\hat{F} = \frac{1}{8}[(\bar{Y}_{.11} + \bar{Y}_{.13} + \bar{Y}_{.22} + \bar{Y}_{.23} + \bar{Y}_{.31} + \bar{Y}_{.32} + \bar{Y}_{.43} + \bar{Y}_{.44}) - (\bar{Y}_{.12} + \bar{Y}_{.14} + \bar{Y}_{.21} + \bar{Y}_{.23} + \bar{Y}_{.33} + \bar{Y}_{.34} + \bar{Y}_{.41} + \bar{Y}_{.42})]$	$Var(\hat{F}) = \frac{\hat{\sigma}_e^2}{16} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} + \frac{1}{n_4} \right)$

3.4. Límites de aceptación de la bioequivalencia

A lo que la determinación de los límites de equivalencia se refiere, FDA y EMEA han propuesto alternativas diferentes cuando los fármacos son considerados como productos de alta variabilidad.

3.4.1. Método de bioequivalencia escalada propuesto por la EMEA

La de la EMEA (2010) es la guía más actualizada sobre estudios de bioequivalencia. Permite ampliar los límites de bioequivalencia para el parámetro farmacocinético C_{max} hasta un intervalo máximo de 69,84% - 143,19% en caso de que nuestra droga de referencia se considere un caso de alta variabilidad ($CV_R \geq 30\%$).

El criterio propuesto es un intervalo escalado que depende de la varianza intra-individuo estimada según la expresión [Ec. 39]. En caso que el CV_R sea mayor a 50% los límites de bioequivalencia se mantienen fijos en 69,84 - 143,19%.

$$[L, U] = \exp[\mp k \cdot s_{WR}]$$

[Ec. 39]

Donde L corresponde al límite inferior del intervalo, U corresponde al límite superior, k es la constante regulatoria establecida en 0,760 y s_{WR} corresponde a la desviación estándar de la transformación logarítmica del parámetro Cmax del fármaco de referencia. En la Tabla 9 se muestran algunos ejemplos de cómo afecta la variabilidad al intervalo de confianza utilizando esta metodología.

Tabla 9 Límites de bioequivalencia según método escalado por la EMEA

CV	Límite inferior	Límite superior
30	80	125
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
50	69,84	143,19

Para declarar bioequivalencia para este parámetro el intervalo de confianza del 90% calculado para el Cmax debe estar comprendido dentro de los límites establecidos según cada condición. Además, otro requisito para declarar bioequivalencia es que la estimación del cociente de medias geométricas en la escala original (GMR) para este parámetro se encuentre dentro del intervalo convencional 80,00-125,00%.

En cambio, para el parámetro farmacocinético ABC, independientemente de la variabilidad encontrada, para declarar equivalencia en este parámetro el intervalo de confianza debe estar comprendido dentro de los límites convencionales 80,00-125,00%.

Por otro lado, y tal como se ha comentado en la sección 2.4, el diseño del estudio debe permitir el cálculo de la variabilidad intra-individuo para el producto de referencia, por tanto es válido un diseño de tres o cuatro periodos (ver 3.3.2.1).

En la Tabla 10 se puede encontrar un resumen del criterio a aplicar según el coeficiente de variación intra-individual (CV_w).

Tabla 10 Resumen de los límites según criterio EMEA (2010)

CV (%)	EMEA (2010)	
	C _{max}	ABC
CV < 30	$\epsilon = \ln(1,25)$	$\epsilon = \ln(1,25)$
$30 \leq CV \leq 50$	$\epsilon = 0,760 \cdot \sigma_{SW*}$	"
CV > 50	$\epsilon = \ln(1,4319)$	"

$\sigma_{SW*} = \sigma_{\text{intra-individuo}}$

3.4.2. Método de bioequivalencia escalada propuesto por la FDA

Para los casos en que el coeficiente de variación intra-individuo en el fármaco de referencia es mayor al 30% (es decir, se considera un producto de alta variabilidad), la FDA recomienda utilizar un procedimiento más elaborado. Su metodología no sólo tiene en cuenta la estimación de la diferencia del tratamiento sobre el cual se construye el intervalo de confianza, sino que tiene en cuenta la variabilidad del parámetro farmacocinético, de manera que se construye el intervalo de confianza para el cociente entre el estimador y la varianza intra-individuo para el fármaco de referencia.

En este procedimiento el contraste de hipótesis que se plantea es [Ec. 40].

$$H_0: \frac{F^2}{\sigma_{WR}^2} \geq \theta$$

[Ec. 40]

El parámetro θ es una constante especificada por la propia regulación que corresponde a $\left(\frac{\ln(1,25)}{\sigma_{w0}}\right)^2$. El parámetro $\sigma_{w0} = 0,25$ que especifica el límite regulatorio (FDA, 1997) y el $\ln(1,25)$ corresponde al límite utilizando el criterio de bioequivalencia estándar. Por tanto este parámetro θ es un valor constante $\theta = \left(\frac{\ln(1,25)}{0,25}\right)^2 = 0,797$.

Este contraste de hipótesis se puede reparametrizar como [Ec. 41].

$$H_0: F^2 - \theta \cdot \sigma_{WR}^2 \geq 0$$

[Ec. 41]

Aunque equivalente, el procedimiento que trataremos con detalle será el del intervalo de confianza, ya que es el procedimiento que describe la guía (FDA, 2011). El intervalo de confianza derivado de esta contraste de hipótesis se refiere al parámetro diferencia: $F^2 - \theta \cdot \sigma_{WR}^2$. Nótese que la estimación de esta diferencia contiene dos variables aleatorias, la primera referente a la diferencia de medias entre el test y la referencia (F), y la segunda para la varianza intra-individual (σ_{WR}^2). Por tanto, sobre estos parámetros se obtiene un único intervalo de confianza unilateral que está comprendido entre $-\infty$ y τ_U . El parámetro τ_U

determina el límite superior del intervalo, con lo cual si éste es inferior a 0 ($\tau_U < 0$) se puede rechazar la hipótesis nula.

La construcción de este intervalo, o más concretamente, la estimación del parámetro τ_U , se extrae de la propuesta presentada por Howe que determina el intervalo de confianza para dos variables aleatorias independientes (Howe, 1974).

El procedimiento analítico para la estimación de τ_U se basa en dos variables aleatorias:

- La diferencia de medias entre tratamientos, es decir, la estimación del parámetro correspondiente a $\hat{F}^2 = (\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R)^2 = (\bar{y}_T - \bar{y}_R)^2$.
- La consideración de la segunda variable aleatoria debe tener en cuenta la constante regulatoria θ , por tanto, la estimación puntual de la variable aleatoria es $\theta \cdot s_{WR}^2$. La estimación de la varianza intra-individuo se puede extraer de 3.1.1.

$s_{WR}^2 = \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^J \sum_{i=1}^N (Y_{ikj} - Y_{ik\cdot})^2$ donde cada valor Y corresponde a los tratamientos de referencia en los periodo j en cada secuencia. Sólo se tiene en cuenta la variabilidad intra-individuo en el tratamiento de referencia porque así es exigido en las agencias reguladoras y por ello, se aplican diseños cruzados que permitan dicha estimación. La definición de los parámetros se encuentra en la sección 3.1.1 **Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

El límite superior del intervalo de confianza con una confianza $(1-\alpha) \cdot 100\%$ se define como [Ec. 42].

$$\tau_U = \hat{F} - \theta \cdot s_{WR}^2 + \sqrt{(C_F - \hat{F}^2)^2 + (C_{s^2_{WR}} - \theta \cdot s_{WR}^2)^2}$$

[Ec. 42]

Donde:

$$C_F = \left(\hat{F} + t_{1-\alpha, n-s} \cdot SE(\hat{F}^2) \right)^2$$

El parámetro C_F correspondería al rango que se utiliza para crear el intervalo de confianza convencional para el estimador \hat{F} , aunque elevado al cuadrado.

$$C_{s^2_{WR}} = \frac{\theta \cdot s_{WR}^2 \cdot (n-s) \cdot s_{WR}^2}{\chi_{(1-\alpha, n-s)}^2}$$

La definición del parámetro $C_{s^2_{WR}}$ se basa en el rango para el intervalo de confianza de una varianza, por ello se utiliza la distribución Chi-cuadrado en la definición del parámetro.

3.5. Error tipo I y error tipo II

Dos conceptos ampliamente conocidos en un contraste de hipótesis y que en este estudio de simulación tienen una gran importancia son los denominados error tipo I o falso positivo y el error tipo II o falso negativo. Estos dos errores están relacionados ya que, por lo general, una disminución en la probabilidad de uno tiene como resultado un aumento en la probabilidad del otro.

El error tipo I (o riesgo de usuario) es el error que comete el usuario al rechazar la hipótesis nula (H_0) cuando realmente es cierta. Se denomina falso positivo porque se llega a una conclusión de interés cuando, en realidad, es falsa tal conclusión.

El error tipo II o falso negativo es la probabilidad de que se llegue a no rechazar la hipótesis nula siendo ésta falsa en la población (también conocido como riesgo del promotor ya que es el riesgo de no declarar la bioequivalencia en un fármaco que realmente lo es). De esta probabilidad se extrae el concepto de poder o potencia del estudio, que representa la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es falsa. Analíticamente este concepto se define como el complementario del error tipo II ($Potencia = 1 - Error\ tipo\ II$).

En el contraste de hipótesis se pueden dar cuatro escenarios diferentes. En la Tabla 11 pueden encontrarse los posibles casos.

Tabla 11 Errores de contraste

	<i>H_0 es cierta</i>	<i>H_1 es cierta</i>
<i>Se escoge H_0</i>	<i>No hay error (verdadero positivo)</i>	<i>Error tipo II (falso negativo)</i>
<i>Se escoge H_1</i>	<i>Error tipo I (falso positivo)</i>	<i>No hay error (verdadero negativo o potencia)</i>

Si la probabilidad de cometer el error tipo I está determinada, su valor se suele denotar con la letra α y en las mismas condiciones se denota error tipo II con la letra β . En una expresión equivalente la podemos encontrar en [Ec. 43].

$$\begin{aligned}
 P(\text{se escoge } H_1 | H_0 \text{ es cierta}) &= \alpha \\
 P(\text{se escoge } H_0 | H_1 \text{ es cierta}) &= \beta
 \end{aligned}$$

[Ec. 43]

Usualmente, se diseñan los contrastes de tal manera que la probabilidad α esté prefijada, normalmente del 5% (0,05). El usuario debe tener en cuenta que el valor α fijado garantiza que, al repetir este procedimiento un gran número de veces, el porcentaje de veces en que la H_0 verdadera sea rechazada erróneamente en favor de H_1 es α . Sin embargo, no es común en la práctica que en estos procedimientos de decisión se cuestione la posibilidad de que el contraste de hipótesis no rechace una H_0 falsa (error tipo II), y menos aún que cuestione la probabilidad de cometerlo (valor β) (León Adams, 2004).

4. RESULTADOS

En esta sección se describe el proceso seguido en el estudio de simulación, teniendo en cuenta los escenarios que en él se han considerado.

Como se ha comentado al inicio del documento, **el objetivo de este estudio es evaluar las propiedades inferenciales de los métodos escalados en los contrastes de bioequivalencia para dos tratamientos**. Los métodos escalados hacen referencia a los límites de equivalencia en los casos donde el fármaco de referencia se establece como un producto de alta variabilidad. Los criterios que se proponen no son fijos como la regla clásica 80%-125%, sino que los límites dependen de la variabilidad intra-individuo del experimento.

En este estudio de simulación se comparan los criterios propuestos por las dos principales agencias reguladoras del medicamento, EMEA y FDA, que recientemente han publicado unas guías para tratar este tipo de casos. Los dos criterios convergen en algunos aspectos comunes, como el tipo de diseño o que la estimación puntual debe encontrarse entre los intervalos del 80%-125% en la escala original, aunque difieren en la metodología para la determinación de la equivalencia (ver 3.4.1 y 3.4.2).

El procedimiento seguido en este estudio de simulación es:

- Por un lado se intenta medir el error tipo I experimental cometido en un contraste de bioequivalencia según cada criterio establecido, y evaluar si, pese a las dificultades ya conocidas en este tipo de contrastes (de alta variabilidad) para la declaración de bioequivalencia, el error de usuario (error tipo I) es el mismo que el nominal fijado en el propio contraste. Para ello, las simulaciones serán evaluadas en diferentes variabilidades residuales (del modelo lineal) y diferentes tamaños de muestra.

Aunque en las secciones 4.3.5 y 4.3.6 se presenta el procedimiento seguido en las simulaciones, según el límite de bioequivalencia definido en cada simulación, dos criterios no podrán ser comparados desde el punto de vista de error tipo I ya que para ello, los dos criterios deben ser simulados cuando H_0 es cierta (ver 4.3.2 y 4.3.3), de todas maneras, se mantienen en las tablas de resultados ya que se estudiará para estos casos el comportamiento desde el punto de vista de la potencia.

- Por otro lado, se explora cual es el comportamiento del error tipo II en este tipo de contrastes. Más concretamente, conocer cómo afecta la variabilidad de los datos y el tamaño de muestra, utilizando la declaración de bioequivalencia según los dos criterios comparados.

Para la realización de las simulaciones se ha utilizado el programa estadístico R 2.14.1 en su versión de 64 bits.

4.1. Estimación del error tipo I

Para la estimación del error tipo I o valor α se realizan simulaciones de un determinado diseño cruzado, donde el escenario simulado es acorde a que la hipótesis nula (H_0) es cierta. Trasladado a un estudio de bioequivalencia, y concretamente a un contraste doblemente unilateral (TOST) [Ec. 33], las simulaciones deben ser realizadas en escenarios donde una de las dos pruebas de hipótesis nulas sea cierta (H_{01} o H_{02}) por la imposibilidad de realizarlas en ambas a la vez [Ec. 44].

$$H_{01}: F \leq -\epsilon \text{ o } H_{02}: F \geq \epsilon$$

[Ec. 44]

Aunque la estimación de este valor se centra en los casos de alta variabilidad, éste depende del tamaño de muestra, el efecto del tratamiento, la varianza del experimento, el nivel de significación fijado y, el más interesante desde el punto de vista de este estudio, el límite utilizado. Por ello, se tienen en cuenta todos estos aspectos en la simulación del valor α .

Procedimentalmente la probabilidad del falso positivo se estima mediante la proporción de casos en los que este contraste ha rechazado ambas hipótesis nulas (es decir, cuando se han rechazado H_{01} y H_{02}).

4.2. Estimación del error tipo II

La estimación del error tipo II o valor β se realiza simulando un escenario opuesto al de la estimación de α , es decir, el escenario debe ser acorde a la hipótesis alternativa (H_1). Haciendo referencia a la prueba doblemente unilateral TOST [Ec. 33], el escenario simulado debe cumplir las dos hipótesis alternativas H_{11} y H_{12} . A diferencia de la estimación del falso positivo, en este caso, se satisfacen las dos hipótesis tal y como aparecen en [Ec. 45].

$$H_{11}: F > -\epsilon \text{ y } H_{12}: F < \epsilon$$

[Ec. 45]

Recordemos que este caso permite determinar bioequivalencia entre los dos productos.

Al igual que la estimación del valor α , el valor β no solamente depende del límite de equivalencia establecido sino que también depende del tamaño de muestra, la varianza del experimento, el nivel de significación y el límite de bioequivalencia utilizado.

La estimación de este valor β o verdadero positivo se calcula a partir de la proporción de simulaciones en las que no se han rechazado las hipótesis nulas (es decir, cuando no se rechazan ni H_{01} ni H_{02}).

En los resultados presentados, el caso que se trata es el complementario de β y, por tanto, la estimación del error tipo II se discutirá desde el punto de vista de la potencia (ver 3.5).

4.3. Diseño de las simulaciones

Para realizar las estimaciones de los parámetros citados en las secciones 4.1 y 4.2, se han planteado escenarios y diseños. Concretamente se han planteado cinco **tipos de diseño** diferentes:

1. Diseño cruzado de tres periodos y tres secuencias (TRR,RTR,RRT)
2. Diseño cruzado tres periodos y dos secuencias (TRR,RRT)
3. Diseño cruzado cuatro periodos y dos secuencias (TRTR,RTRT)
4. Diseño cruzado cuatro periodos y tres secuencias (TRTR,RTRT,TTRR)
5. Diseño cruzado cuatro periodos y cuatro secuencias (TRTR,RTRT,TTRR,RRTT)

La descripción de todos estos diseños se puede encontrar en 3.3.2.1.1 y 0.

Los diseños 1 y 3 son los que específicamente se recomiendan en las guías. En el presente estudio se han añadido tres tipos de diseño derivados de éstos (2, 4, 5), que se utilizarán para contrastar los resultados encontrados en los diseños 1 y 3 y evaluar el efecto de reducción o aumento de periodos y/o secuencias.

Los **tamaños de muestra** contemplados están entre 12 y 36 sujetos¹⁴ por experimento, con saltos de 3 sujetos en los diseños con tres secuencias, o con saltos de 4 sujetos en los diseños con dos o cuatro secuencias. Por ejemplo, en el diseño 1 (TRR, RTR, RRT) para N=12 se incluirán n=4 por cada secuencia.

Para intentar simular escenarios que correspondan a productos de alta variabilidad, se han contemplado un coeficiente intra-individuo comprendido entre el 26 y 52% con saltos del 2%. En términos de desviación estándar intra-individuo, éste correspondería a una desviación de 0,256 hasta 0,490.

Tal y como se ha definido, se considera que un fármaco de referencia es de alta variabilidad para un determinado parámetro farmacocinético si el correspondiente coeficiente de variación, CV_{WR} , es mayor o igual al 30%, y así se ha contemplado en la simulación. Aun así, se han considerado escenarios con una variabilidad inferior para tener una visión general de la evolución del perfil de la variabilidad. En los experimentos simulados en los que la variabilidad residual observada del experimento no ha sido tan elevada como para considerar que se trata de un caso de alta variabilidad, la bioequivalencia se ha determinado utilizando la regla clásica 80/125%.

Como se ha comentado anteriormente, el objetivo es estimar mediante estas simulaciones el error Tipo I y el error Tipo II utilizando los criterios de bioequivalencia según la FDA y la EMEA.

¹⁴ Se parte de 12 individuos ya que según EMEA es el tamaño mínimo recomendado para un estudio de bioequivalencia.

En el caso del criterio EMEA, y como así describe la guía, se han diferenciado los dos parámetros farmacocinéticos, ABC y Cmax (ver 3.4.1).

Para cada escenario se han realizado 10.000 experimentos. En las simulaciones para la estimación del error tipo I se han tenido en cuenta 1.482 escenarios (considerando que el efecto del tratamiento simulado se han realizado acorde a cada criterio comparado (ver 4.3.1, 0 y 4.3.3)) y para la estimación del error tipo II 546 escenarios diferentes.

Para realizar estas simulaciones se han implementado dos funciones: una que genera los diseños cruzados a partir de un diseño dado (`Cross.Exp.Sim`) y otra función (`Treat.Effect`) que analiza cada experimento realizando un contraste de hipótesis para cada criterio evaluado en este trabajo (FDA, EMEA para el parámetro Cmax y EMEA para el parámetro ABC). La función `Treat.Effect` ha sido diseñada para realizar un análisis de la bioequivalencia para solamente dos tratamientos y considerando que en los datos no hay datos faltantes. Las dos funciones quedan descritas en el anexo 7.1 donde, además, se podrá encontrar una validación de dichas funciones con ejemplos comprobables en la literatura.

Para comparar los tres criterios (FDA, EMEA para ABC y Cmax) los efectos simulados en cada escenario se realizarán según los límites de las diferentes metodologías, que se detallan en las siguientes secciones 3.4.1 y 3.4.2.

4.3.1. Efecto del tratamiento según el criterio de la FDA

Tal y como se ha comentado anteriormente, se han contemplado escenarios entre un rango del 26% y 52% del coeficiente de variación intra-individuo. A partir del criterio propuesto por la FDA se ha simulado el efecto del tratamiento en el límite de bioequivalencia que se determina en la función de la variabilidad residual, tal y como se describe en [Ec. 46].

$$\begin{cases} \delta = \ln(1,25) \text{ si } CV < 30 \\ \delta = \frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot \sigma_{SW} \text{ en otro caso} \end{cases}$$

[Ec. 46]

En la simulación realizada con este efecto de tratamiento, los límites de bioequivalencia están por debajo del efecto simulado en cada uno de los criterios comparados. En caso del criterio de la FDA, se estaría realizando justo en el límite de bioequivalencia que se determina de la función en la función de la variabilidad residual. Por tanto, según este efecto se estaría simulando el error tipo I para los tres criterios comparados (FDA, EMEA Cmax y EMEA ABC)

4.3.2. Efecto del tratamiento según el criterio de la EMEA para el parámetro farmacocinético Cmax

Sobre los mismos rangos de variación presentados en la sección 4.3.1, el efecto del tratamiento simulado se basa en la expresión [Ec. 47].

$$\begin{cases} \delta = \ln(1,25) \text{ si } CV < 30\% \\ \delta = 0,760 \cdot \sigma_{SW} \text{ si } 30\% \leq CV < 50\% \\ \delta = 0,3590 \text{ si } CV \geq 50\% \end{cases}$$

[Ec. 47]

El rango simulado corresponde al límite marcado por el método escalado propuesto por la EMEA en el parámetro farmacocinético C_{max}.

Al igual que sucedía en la sección anterior (4.3.1), el efecto simulado está por encima del límite de bioequivalencia para el criterio de la EMEA ABC y justo en el límite para el EMEA C_{max}. En cambio, el límite de bioequivalencia para el criterio de la FDA, cuando ($CV \geq 30$), queda por encima del efecto simulado definido en esta sección (ver 3.4.2). De manera que, la interpretación de las probabilidades en la posterior sección 4.3.5.1 contempla H_0 cierta en caso de EMEA C_{max} y EMA ABC y H_0 falsa en caso del criterio de la FDA. Este hecho repercute en que las probabilidades estimadas corresponderán al error tipo I o al complementario del error tipo II (potencia de la prueba) según cada caso.

4.3.3. Efecto del tratamiento según el criterio de la EMEA para el parámetro farmacocinético ABC

Al igual que en los apartados anteriores, se contemplan las simulaciones con un coeficiente de variación intra-individuo (CV_w) comprendido entre 26% y 52%. A diferencia de los criterios descritos, el efecto teórico simulado se mantiene constante en $F = \ln(1,25)$ independientemente del CV . Este límite constante ($\ln(1,25)$) se ajusta al criterio de la EMEA para el parámetro ABC. Por tanto, las estimaciones de este criterio corresponderán a la estimación del error tipo I para el EMEA ABC y, para los casos FDA y EMEA C_{max}, la estimación realizada corresponderá a la estimación de la potencia cuando $CV \geq 30$.

Los efectos simulados en los escenarios con un $CV = 26$ y $CV = 28$ que se han descrito en la secciones 4.3.1, 4.3.2 y en esta misma sección 4.3.3 mantienen un $F = \ln(1,25)$. Por tanto, las simulaciones para estos tres casos se realizan una única vez, aunque en la presentación de los resultados se mostrará en cada tabla. Para estos coeficientes de variación citados, los cuales no son lo suficientemente elevados para considerarse como productos de alta variabilidad, los límites de bioequivalencia están determinados a partir de la regla clásica 80/125 para la estimación del error tipo I.

En la Figura 4 se muestra una representación de los límites de bioequivalencia propuestos en las directrices EMEA y FDA, y que también corresponden a la simulación efectos formulación en escala logarítmica. Representan efectos “justo en la frontera de bioequivalencia” que se estudiarán en el posterior estudio de simulación.

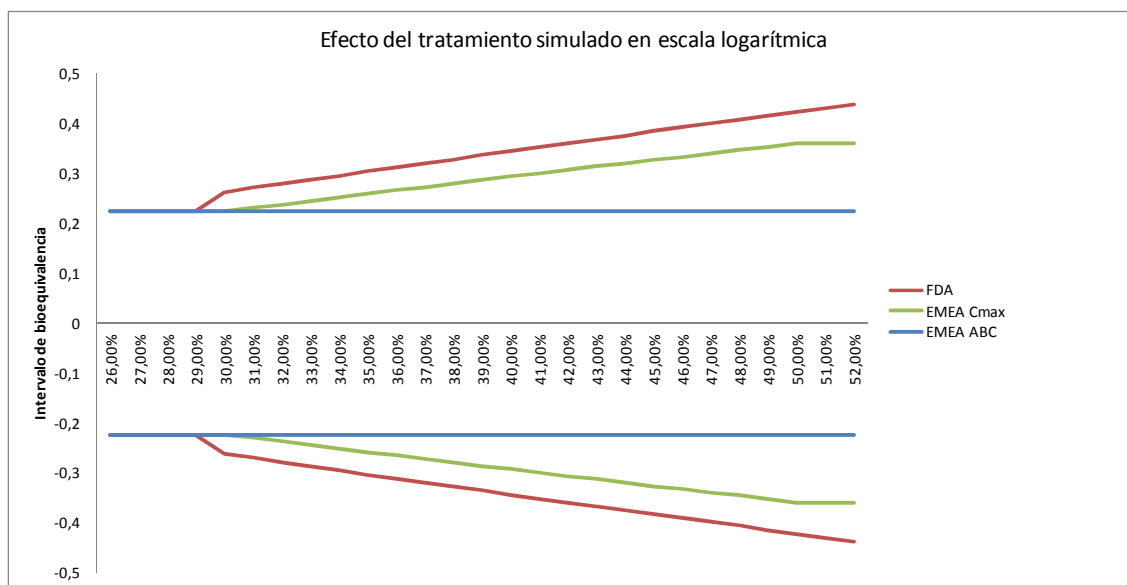


Figura 4 Efecto de tratamiento simulado para los criterios contemplados

4.3.4. Efecto del tratamiento para la estimación de la potencia

La simulación para la estimación de la potencia se debe realizar acorde a un escenario en que H_1 sea cierta, por tanto, en las simulaciones para los diferentes tipos de coeficiente de variación, el efecto simulado corresponderá al caso extremo de bioequivalencia $F = 0$.

4.3.5. Diseño semi-replicado TRR/TRT/RRT

En esta sección se presentan los resultados de las simulaciones para el diseño semi-replicado TRR/TRT/RRT, que como se ha comentado en secciones anteriores, se trata de un diseño de tres periodos y tres secuencias donde en cada secuencia se evalúa por duplicado el tratamiento de referencia.

4.3.5.1. Simulación acorde al límite de bioequivalencia, según el criterio de la FDA.

Esta simulación se ha realizado según la descripción que se encuentra en las secciones 4.3 y 4.3.1. En la Tabla 12 se pueden encontrar los resultados para todos los escenarios contemplados. Para cada estimación de la probabilidad se ha añadido un intervalo de confianza del 95%.

En la primera columna de la Tabla 12 (Efecto formulación teórico) se muestra el efecto del tratamiento utilizado como se describe en la sección 4.3.1. En la segunda columna, se muestra el coeficiente de variación intra-individuo, expresado en porcentaje. En las sucesivas columnas se presentan los resultados para los diferentes tamaños de muestra.

Para cada efecto, coeficiente de variación y tamaño de muestra, se elaboran tres estimaciones diferentes. En la primera utilizando el criterio de bioequivalencia propuesto por la FDA y que se detalla en la sección 3.4.2, La segunda, utilizando el criterio presentado por la EMEA para el

parámetro farmacocinético ABC y la tercera para el criterio de la EMEA para el análisis del parámetro Cmax.

Si, en una réplica de simulación, la variabilidad muestral generada no es lo suficientemente elevada para considerar alta variabilidad, la decisión de declarar bioequivalencia se toma en función del criterio estándar (regla 80/125).

Para tener una visión gráfica de la evolución de los resultados, las estimaciones puntuales de los valores α se han representado en la Figura 5. Las estimaciones según el CV simulado, los tamaños de muestra de N=12, N=18, N=24, N=30, N=36 y una línea que determina el nivel de significación teórica (0,05) se muestran en dicha tabla.

A pesar de que las simulaciones se han realizado utilizando el límite de equivalencia para el criterio descrito por la FDA, el valor de α para el mismo está por debajo del nivel de significación teórico fijado que es 0,05 (ver Tabla 12 y Figura 5). Esto puede ser debido a que, en la determinación de la bioequivalencia en el criterio de la FDA, no solamente se utiliza el efecto del tratamiento sino que en el contraste de hipótesis se tiene en cuenta además la varianza residual del modelo, y por tanto, lo que se realiza es un contraste de hipótesis para las dos variables aleatorias conjuntamente.

Un aspecto destacable es la tendencia creciente en el error de tipo I que tienen los criterios FDA y EMEA Cmax en los puntos $CV = 26$ y $CV = 28$. El efecto de tratamiento en estos puntos es constante ($\ln(1,25)$), ya que un fármaco con esta variabilidad no se considera una droga de alta variabilidad. La explicación de esta tendencia en el efecto del tratamiento según el criterio de la FDA, que es extrapolable al resto de efectos, es que en un determinado número de experimentos de simulación en los cuales la droga no es en realidad de alta variabilidad, se ha declarado bioequivalencia debido a que la variabilidad muestral ha indicado erróneamente alta variabilidad, por lo que se han empleado límites escalados, más permisivos, innecesariamente. Este hecho se ha visto incrementado en el punto $CV = 28$ respecto a $CV = 26$, porque la probabilidad de que el experimento tenga un coeficiente de variación muestral $CVM \geq 30\%$ es mayor. Una justificación similar es aplicable al criterio EMEA Cmax, ya que, si recordamos, este criterio permite aumentar los límites según la variabilidad. Por tanto, si los límites se incrementan sin que en realidad haya crecido la variabilidad por encima del límite de alta variabilidad, el error tipo I aumentará.

A partir del $CV = 30\%$, el valor de α para el criterio FDA queda estable en torno a 0,04. En cambio, para los criterios de la EMEA, decrece a medida que el CV aumenta. Por un lado, el valor α debe ser menor al simularse un efecto del tratamiento mayor al que determinan cada uno de sus límites. Por otro lado, que estos dos criterios EMEA no tengan en cuenta la variabilidad en el mismo contraste hace que decrezcan hasta valores estimados de $\hat{\alpha} = 0,006$ en un $CV = 52$ para el criterio de la EMEA Cmax, para el tamaño de muestra de N=36 y $\hat{\alpha} = 0$ para el $CV = 52$ en el criterio EMEA ABC para todos los tamaños de muestra contemplados manteniendo el coeficiente de variación.

Respecto a las variaciones, los tamaños de muestra dentro de cada criterio no difieren excesivamente entre sí. En la Figura 5 se reconocen cada uno de los criterios agrupados en la tendencia propia de cada grupo. De todas maneras, en los tamaños de muestra menores

($N=12$ y $N=18$) las líneas de tendencia son algo más inestables que en tamaños de muestra superiores, como son $N=30$ y $N=36$, donde las estimaciones son muy similares. Aun así, el efecto del tratamiento es suficientemente grande para que no se aprecien diferencias entre los tamaños de muestra.

4. RESULTADOS

Tabla 12 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRR/RTR/RRT

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,057	0,057	0,062	0,059	0,064	0,063	0,063	0,065	0,062
			[0,052 ;0,061]	[0,052 ;0,061]	[0,057 ;0,066]	[0,054 ;0,064]	[0,059 ;0,069]	[0,059 ;0,068]	[0,058 ;0,068]	[0,06 ;0,07]	[0,057 ;0,067]
		EMEA ABC	0,046	0,044	0,047	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
			[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,049]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
		EMEA Cmax	0,05	0,048	0,052	0,05	0,055	0,053	0,051	0,054	0,051
			[0,046 ;0,055]	[0,044 ;0,052]	[0,048 ;0,056]	[0,045 ;0,054]	[0,05 ;0,059]	[0,049 ;0,057]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,046 ;0,055]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,064	0,068	0,076	0,075	0,081	0,083	0,082	0,087	0,087
			[0,059 ;0,068]	[0,063 ;0,073]	[0,07 ;0,081]	[0,07 ;0,081]	[0,076 ;0,086]	[0,077 ;0,088]	[0,077 ;0,088]	[0,081 ;0,092]	[0,081 ;0,092]
		EMEA ABC	0,043	0,044	0,047	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
			[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
		EMEA Cmax	0,053	0,054	0,059	0,057	0,061	0,06	0,059	0,061	0,057
			[0,049 ;0,058]	[0,05 ;0,059]	[0,054 ;0,063]	[0,052 ;0,061]	[0,056 ;0,065]	[0,055 ;0,065]	[0,054 ;0,064]	[0,056 ;0,066]	[0,053 ;0,062]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,294$	30	FDA	0,038	0,039	0,042	0,042	0,04	0,042	0,042	0,046	0,039
			[0,034 ;0,041]	[0,035 ;0,043]	[0,038 ;0,046]	[0,038 ;0,046]	[0,037 ;0,044]	[0,038 ;0,046]	[0,038 ;0,046]	[0,042 ;0,05]	[0,036 ;0,043]
		EMEA ABC	0,019	0,016	0,017	0,017	0,014	0,013	0,013	0,013	0,01
			[0,016 ;0,021]	[0,014 ;0,019]	[0,015 ;0,02]	[0,014 ;0,019]	[0,012 ;0,017]	[0,011 ;0,015]	[0,011 ;0,015]	[0,011 ;0,015]	[0,008 ;0,012]
		EMEA Cmax	0,028	0,026	0,026	0,026	0,023	0,021	0,021	0,022	0,016
			[0,025 ;0,031]	[0,023 ;0,029]	[0,023 ;0,029]	[0,022 ;0,029]	[0,02 ;0,026]	[0,018 ;0,024]	[0,018 ;0,024]	[0,019 ;0,025]	[0,014 ;0,019]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,312$	32	FDA	0,035	0,037	0,042	0,042	0,04	0,042	0,042	0,046	0,04
			[0,032 ;0,039]	[0,033 ;0,041]	[0,038 ;0,045]	[0,038 ;0,046]	[0,036 ;0,044]	[0,039 ;0,046]	[0,038 ;0,046]	[0,042 ;0,05]	[0,036 ;0,044]
		EMEA ABC	0,013	0,012	0,012	0,01	0,01	0,008	0,008	0,008	0,006
			[0,011 ;0,015]	[0,01 ;0,014]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,012]	[0,008 ;0,012]	[0,006 ;0,01]	[0,006 ;0,009]	[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,008]

4. RESULTADOS

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,330$	34	EMEA Cmax	0,024	0,023	0,023	0,022	0,021	0,018	0,018	0,019	0,015
			[0,021 ;0,027]	[0,02 ;0,026]	[0,02 ;0,026]	[0,019 ;0,025]	[0,018 ;0,024]	[0,016 ;0,021]	[0,016 ;0,021]	[0,016 ;0,022]	[0,012 ;0,017]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,042	0,041	0,042	0,043	0,046	0,041
			[0,031 ;0,038]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,038 ;0,046]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,046]	[0,039 ;0,047]	[0,042 ;0,05]	[0,037 ;0,045]
		EMEA ABC	0,009	0,008	0,009	0,008	0,006	0,004	0,004	0,005	0,004
			[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,01]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]	[0,002 ;0,005]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,005]
		EMEA Cmax	0,022	0,021	0,022	0,021	0,02	0,017	0,017	0,018	0,014
			[0,019 ;0,025]	[0,018 ;0,023]	[0,019 ;0,025]	[0,018 ;0,024]	[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,015 ;0,02]	[0,012 ;0,017]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,350$	36	FDA	0,034	0,036	0,041	0,042	0,042	0,043	0,043	0,046	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,038 ;0,046]	[0,038 ;0,046]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,042 ;0,05]	[0,038 ;0,045]
		EMEA ABC	0,006	0,006	0,006	0,005	0,004	0,003	0,002	0,003	0,003
			[0,004 ;0,007]	[0,004 ;0,007]	[0,005 ;0,008]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]
		EMEA Cmax	0,02	0,019	0,021	0,021	0,019	0,016	0,017	0,017	0,014
			[0,017 ;0,023]	[0,017 ;0,022]	[0,018 ;0,023]	[0,018 ;0,023]	[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,015 ;0,02]	[0,012 ;0,016]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,043	0,043	0,046	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,042 ;0,051]	[0,038 ;0,045]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,367$	38	EMEA ABC	0,003	0,004	0,004	0,003	0,004	0,002	0,002	0,002	0,002
			[0,002 ;0,004]	[0,003 ;0,005]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,005]	[0,002 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,019	0,018	0,02	0,02	0,019	0,015	0,016	0,016	0,014
			[0,016 ;0,022]	[0,016 ;0,021]	[0,017 ;0,022]	[0,017 ;0,023]	[0,016 ;0,022]	[0,013 ;0,018]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,011 ;0,016]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,043	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]
		EMEA ABC	0,002	0,003	0,003	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001
			[0,001 ;0,002]	[0,002 ;0,003]	[0,002 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,000 ;0,001]	[0,000 ;0,001]	[0,000 ;0,001]	[0,000 ;0,001]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,385$	40	FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,043	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]
		EMEA ABC	0,002	0,003	0,003	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001
			[0,001 ;0,002]	[0,002 ;0,003]	[0,002 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,000 ;0,001]	[0,000 ;0,001]	[0,000 ;0,001]	[0,000 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,022	0,021	0,022	0,021	0,02	0,017	0,017	0,018	0,014
			[0,019 ;0,025]	[0,018 ;0,023]	[0,019 ;0,025]	[0,018 ;0,024]	[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,015 ;0,02]	[0,012 ;0,017]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,043	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]

4. RESULTADOS

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,403$	42		[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,017	0,017	0,019	0,019	0,019	0,015	0,016	0,016	0,013
			[0,015 ;0,02]	[0,015 ;0,02]	[0,016 ;0,021]	[0,016 ;0,022]	[0,016 ;0,021]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,018]	[0,013 ;0,018]	[0,011 ;0,015]
		FDA	0,033	0,036	0,041	0,043	0,042	0,044	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,032 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]
		EMEA ABC	0,001	0,002	0,003	0,002	0,002	0,001	0,001	0	0
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,420$	44		[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,016	0,016	0,017	0,018	0,017	0,014	0,014	0,015	0,012
			[0,013 ;0,018]	[0,013 ;0,018]	[0,014 ;0,02]	[0,015 ;0,02]	[0,015 ;0,02]	[0,011 ;0,016]	[0,012 ;0,017]	[0,012 ;0,017]	[0,01 ;0,014]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,044	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]
		EMEA ABC	0,001	0,001	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001	0	0
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,438$	46		[0 ;0,001]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,014	0,014	0,016	0,016	0,016	0,013	0,013	0,014	0,011
			[0,012 ;0,017]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,018]	[0,013 ;0,018]	[0,013 ;0,018]	[0,01 ;0,015]	[0,011 ;0,016]	[0,011 ;0,016]	[0,009 ;0,013]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,044	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]
		EMEA ABC	0	0,001	0,001	0,001	0,001	0	0	0	0
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,455$	48		[0 ;0,001]	[0 ;0,002]	[0 ;0,002]	[0 ;0,002]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,013	0,012	0,014	0,014	0,014	0,011	0,012	0,012	0,01
			[0,011 ;0,015]	[0,01 ;0,014]	[0,012 ;0,017]	[0,012 ;0,017]	[0,011 ;0,016]	[0,009 ;0,013]	[0,009 ;0,014]	[0,01 ;0,014]	[0,008 ;0,012]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,044	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,032 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]

4. RESULTADOS

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
		EMEA ABC	0	0,001	0,001	0,001	0	0	0	0	0
			[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,012	0,011	0,013	0,013	0,013	0,01	0,01	0,01	0,008
			[0,009 ;0,014]	[0,009 ;0,013]	[0,011 ;0,016]	[0,011 ;0,016]	[0,01 ;0,015]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,01]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,044	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,032 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,472$	50	EMEA ABC	0	0	0,001	0,001	0	0	0	0	0
			[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,01	0,009	0,012	0,011	0,01	0,008	0,008	0,008	0,007
			[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,011]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,013]	[0,008 ;0,012]	[0,006 ;0,01]	[0,007 ;0,01]	[0,006 ;0,01]	[0,006 ;0,009]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,044	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,032 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,490$	52	EMEA ABC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,009	0,008	0,01	0,009	0,009	0,006	0,006	0,006	0,006
			[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,01]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]
		FDA	0,034	0,036	0,041	0,043	0,042	0,044	0,043	0,047	0,042
			[0,03 ;0,037]	[0,032 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,038 ;0,046]

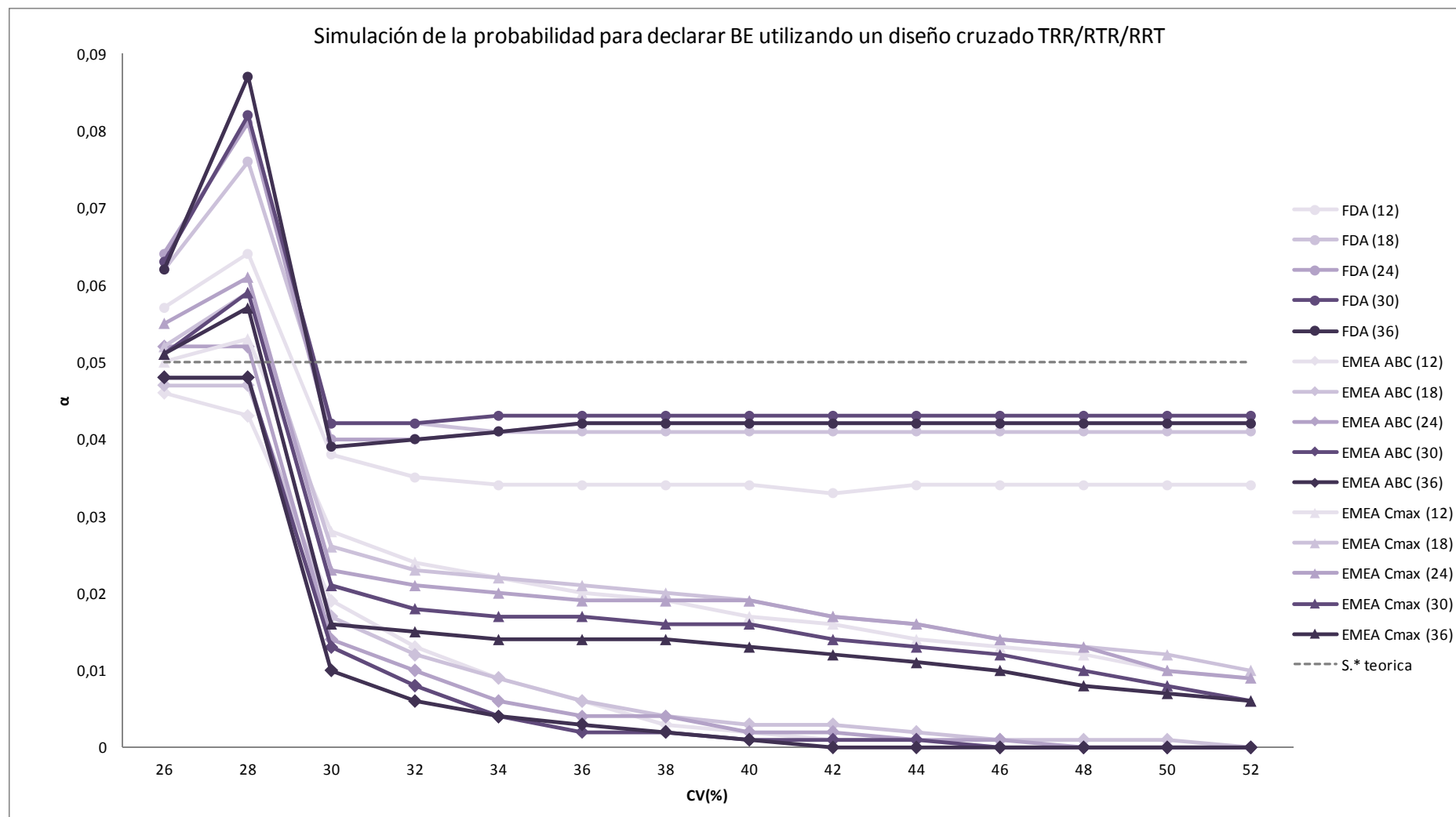


Figura 5 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia según el criterio de la FDA para un diseño TRR/RTR/RRT

4.3.5.2. Simulación acorde al límite de bioequivalencia, según el criterio de la EMEA para el parámetro Cmax

Al igual que en el apartado anterior, para llevar a cabo esta simulación se ha utilizado la metodología y el diseño presentados en la secciones 4.3 y 4.3.2. En la Tabla 13 se pueden encontrar los resultados para los escenarios contemplados.

En la Figura 6, al igual que en la sección anterior, se representan las estimaciones puntuales de los valores de las probabilidades estimadas. Nótese que según el efecto simulado para el criterio de la FDA la probabilidad estimada no correspondería a la estimación del error tipo I (o α), sino que se trataría de la estimación de la **potencia (resaltado en verde)** según el efecto de tratamiento simulado.

Para los coeficientes de variación $CV=26$ y $CV=28$, los efectos simulados son constantes, y los experimentos simulados son los mismos que se presentan en la sección 4.3.5.1 y 4.3.5.3, donde la interpretación de los resultados del error tipo I se puede encontrar en la sección anterior.

Como era previsible, la estimación en el criterio de la FDA está por encima del nivel de significación fijado (cuando $CV \geq 30$), debido a que el efecto del tratamiento simulado está por debajo del límite de bioequivalencia marcado por el criterio. De todas maneras, el criterio mantiene la estabilidad ya vista en la sección anterior. Prácticamente las estimaciones puntuales no se ven afectadas a medida que se aumenta el coeficiente de variación.

Por otro lado, el criterio de más relevancia a evaluar en esta sección es el correspondiente a EMEA Cmax, dado que el efecto simulado corresponde al límite escalado que se describe en esta metodología (ver 3.4.1). El comportamiento de α para $CV \geq 30\%$ decrece a medida que aumenta el valor del CV , por ejemplo, para un $CV = 30$ y una $N = 24$. La estimación del error tipo I se encuentra en 0,07 y decrece hasta 0,039 para un $CV=52$. La tendencia decreciente cruza el nivel de significación teórico (0,05) en torno al $CV = 40\%$ y se reduce en el intervalo $CV = 40 - 50\%$ hasta un $\hat{\alpha} = 0,035$ para una $N = 30$ y $N = 36$.

Según el criterio escalado propuesto por la EMEA para el parámetro Cmax, los límites de equivalencia se mantienen constantes a partir de un coeficiente de variación intra-individuo mayor al 50%. Este hecho se ve reflejado en la Figura 6, específicamente en el criterio propuesto por la FDA y el criterio de la EMEA para el parámetro Cmax, en los puntos $CV = 50$ y $CV = 52$, donde se ve un incremento del valor de la probabilidad estimada.

La razón de que suceda este aumento es que al incrementar la variabilidad del experimento sin aumentar el efecto del tratamiento, el cociente que se realiza en el contraste de hipótesis para el criterio de la FDA se ve reducido por el aumento de variabilidad.

Para la estimación del error tipo I en el criterio EMEA ABC, no se aprecian cambios en cuanto a la estimación de la probabilidad respecto las conclusiones encontradas en la sección 4.3.5.1. Este criterio cuando la variabilidad es elevada y se sobrepasa los efectos de $\ln(1,25)$ la probabilidad de falso positivo desciende rápidamente, por ejemplo, en un $CV = 52$ y $N = 36$ el valor de $\hat{\alpha} = 0,006$.

En cuanto a las diferencias en los tamaños de muestra, en el criterio propuesto por la FDA se encuentran las diferencias más relevantes. Al reducir el efecto del tratamiento (reducir respecto al efecto simulado para el criterio de la FDA), el peso que tiene el tamaño de muestra aumenta. Este mismo suceso ocurre en el caso para la simulación del efecto para el criterio EMEA ABC, sección 4.3.5.3, donde el efecto simulado aun es menor y las diferencias entre los tamaños de muestra de un mismo criterio son más pronunciadas.

4. RESULTADOS

Tabla 13 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRR/RTR/RRT

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,057	0,057	0,062	0,059	0,064	0,063	0,063	0,065	0,062
			[0,052 ;0,061]	[0,052 ;0,061]	[0,057 ;0,066]	[0,054 ;0,064]	[0,059 ;0,069]	[0,059 ;0,068]	[0,058 ;0,068]	[0,06 ;0,07]	[0,057 ;0,067]
		EMEA ABC	0,046	0,044	0,047	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
			[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,049]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
		EMEA Cmax	0,05	0,048	0,052	0,05	0,055	0,053	0,051	0,054	0,051
			[0,046 ;0,055]	[0,044 ;0,052]	[0,048 ;0,056]	[0,045 ;0,054]	[0,05 ;0,059]	[0,049 ;0,057]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,046 ;0,055]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,064	0,068	0,076	0,075	0,081	0,083	0,082	0,087	0,087
			[0,059 ;0,068]	[0,063 ;0,073]	[0,07 ;0,081]	[0,07 ;0,081]	[0,076 ;0,086]	[0,077 ;0,088]	[0,077 ;0,088]	[0,081 ;0,092]	[0,081 ;0,092]
		EMEA ABC	0,043	0,044	0,047	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
			[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
		EMEA Cmax	0,053	0,054	0,059	0,057	0,061	0,06	0,059	0,061	0,057
			[0,049 ;0,058]	[0,05 ;0,059]	[0,054 ;0,063]	[0,052 ;0,061]	[0,056 ;0,065]	[0,055 ;0,065]	[0,054 ;0,064]	[0,056 ;0,066]	[0,053 ;0,062]
$0,76 \cdot 0,29$ $= 0,223$	30	FDA	0,074	0,084	0,095	0,097	0,105	0,11	0,117	0,12	0,126
			[0,069 ;0,079]	[0,078 ;0,089]	[0,089 ;0,1]	[0,091 ;0,103]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,111 ;0,124]	[0,114 ;0,126]	[0,119 ;0,133]
		EMEA ABC	0,039	0,043	0,047	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
			[0,036 ;0,043]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
		EMEA Cmax	0,057	0,062	0,068	0,067	0,07	0,07	0,071	0,073	0,072
			[0,052 ;0,061]	[0,057 ;0,066]	[0,063 ;0,073]	[0,062 ;0,072]	[0,065 ;0,075]	[0,065 ;0,075]	[0,066 ;0,076]	[0,068 ;0,078]	[0,067 ;0,077]
$0,76 \cdot 0,312 =$ $0,237$	32	FDA	0,07	0,081	0,092	0,095	0,103	0,108	0,117	0,12	0,128
			[0,065 ;0,076]	[0,075 ;0,086]	[0,086 ;0,097]	[0,089 ;0,101]	[0,097 ;0,109]	[0,102 ;0,114]	[0,111 ;0,123]	[0,114 ;0,127]	[0,121 ;0,134]
		EMEA ABC	0,028	0,03	0,032	0,033	0,034	0,031	0,034	0,032	0,028
			[0,025 ;0,031]	[0,027 ;0,033]	[0,029 ;0,036]	[0,029 ;0,036]	[0,031 ;0,038]	[0,028 ;0,035]	[0,03 ;0,037]	[0,029 ;0,036]	[0,025 ;0,032]

4. RESULTADOS

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$0,76 \cdot 0,330 = 0,251$	34	EMEA Cmax	0,05	0,055	0,061	0,06	0,06	0,06	0,062	0,064	0,062
			[0,046 ;0,054]	[0,05 ;0,059]	[0,057 ;0,066]	[0,055 ;0,064]	[0,055 ;0,064]	[0,056 ;0,065]	[0,058 ;0,067]	[0,06 ;0,069]	[0,057 ;0,067]
		FDA	0,068	0,078	0,09	0,095	0,104	0,11	0,117	0,123	0,13
			[0,063 ;0,073]	[0,073 ;0,083]	[0,085 ;0,096]	[0,089 ;0,1]	[0,098 ;0,11]	[0,104 ;0,116]	[0,111 ;0,123]	[0,117 ;0,13]	[0,124 ;0,137]
		EMEA ABC	0,019	0,02	0,024	0,024	0,025	0,022	0,023	0,022	0,017
			[0,017 ;0,022]	[0,018 ;0,023]	[0,021 ;0,027]	[0,021 ;0,027]	[0,022 ;0,028]	[0,019 ;0,025]	[0,02 ;0,026]	[0,019 ;0,025]	[0,015 ;0,02]
		EMEA Cmax	0,046	0,051	0,058	0,057	0,056	0,058	0,058	0,062	0,057
			[0,041 ;0,05]	[0,046 ;0,055]	[0,053 ;0,062]	[0,052 ;0,061]	[0,052 ;0,061]	[0,053 ;0,062]	[0,054 ;0,063]	[0,057 ;0,066]	[0,053 ;0,062]
		FDA	0,066	0,079	0,091	0,096	0,104	0,111	0,118	0,124	0,132
			[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,084]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,101]	[0,098 ;0,109]	[0,105 ;0,117]	[0,112 ;0,125]	[0,118 ;0,131]	[0,125 ;0,139]
		EMEA ABC	0,013	0,015	0,018	0,018	0,017	0,015	0,015	0,015	0,011
			[0,01 ;0,015]	[0,012 ;0,017]	[0,015 ;0,02]	[0,015 ;0,02]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,017]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,017]	[0,009 ;0,013]
$0,76 \cdot 0,350 = 0,266$	36	EMEA Cmax	0,042	0,048	0,056	0,055	0,054	0,056	0,056	0,06	0,056
			[0,038 ;0,046]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,06]	[0,051 ;0,06]	[0,049 ;0,058]	[0,051 ;0,06]	[0,052 ;0,061]	[0,056 ;0,065]	[0,052 ;0,061]
		FDA	0,066	0,078	0,091	0,096	0,105	0,111	0,119	0,125	0,133
			[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,083]	[0,085 ;0,097]	[0,09 ;0,101]	[0,099 ;0,111]	[0,105 ;0,117]	[0,113 ;0,126]	[0,119 ;0,131]	[0,127 ;0,14]
		EMEA ABC	0,009	0,01	0,013	0,013	0,012	0,01	0,01	0,011	0,008
			[0,007 ;0,011]	[0,008 ;0,012]	[0,011 ;0,015]	[0,011 ;0,015]	[0,01 ;0,015]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,012]	[0,009 ;0,013]	[0,006 ;0,01]
		EMEA Cmax	0,039	0,046	0,054	0,054	0,053	0,054	0,055	0,06	0,055
			[0,035 ;0,043]	[0,042 ;0,05]	[0,049 ;0,058]	[0,05 ;0,059]	[0,049 ;0,057]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,055 ;0,064]	[0,05 ;0,059]
		FDA	0,066	0,078	0,091	0,096	0,105	0,112	0,119	0,125	0,134
			[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,084]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,101]	[0,099 ;0,111]	[0,105 ;0,118]	[0,113 ;0,126]	[0,118 ;0,131]	[0,127 ;0,14]
		EMEA ABC	0,006	0,008	0,01	0,01	0,009	0,008	0,007	0,007	0,006
$0,76 \cdot 0,385 = 0,292$	40	FDA	0,066	0,078	0,091	0,096	0,105	0,112	0,119	0,125	0,134
			[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,084]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,101]	[0,099 ;0,111]	[0,105 ;0,118]	[0,113 ;0,126]	[0,118 ;0,131]	[0,127 ;0,14]
		EMEA ABC	0,006	0,008	0,01	0,01	0,009	0,008	0,007	0,007	0,006

4. RESULTADOS

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$0,76 \cdot 0,403 = 0,301$	42	EMEA Cmax	[0,004 ;0,007]	[0,006 ;0,009]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,01]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,009]	[0,005 ;0,008]
			0,038	0,044	0,051	0,052	0,052	0,053	0,053	0,058	0,054
			[0,034 ;0,041]	[0,04 ;0,048]	[0,047 ;0,056]	[0,048 ;0,056]	[0,047 ;0,056]	[0,048 ;0,057]	[0,048 ;0,057]	[0,053 ;0,062]	[0,049 ;0,058]
		FDA	0,066	0,078	0,091	0,096	0,105	0,112	0,119	0,125	0,134
			[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,084]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,102]	[0,099 ;0,111]	[0,106 ;0,118]	[0,113 ;0,126]	[0,118 ;0,131]	[0,127 ;0,14]
		EMEA ABC	0,004	0,005	0,007	0,008	0,006	0,006	0,005	0,005	0,004
			[0,003 ;0,005]	[0,004 ;0,006]	[0,005 ;0,009]	[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,008]	[0,004 ;0,007]	[0,004 ;0,006]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]
$0,76 \cdot 0,420 = 0,320$	44	EMEA Cmax	0,035	0,042	0,047	0,05	0,048	0,051	0,05	0,055	0,052
			[0,031 ;0,038]	[0,038 ;0,046]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,054]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,054]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]
		FDA	0,066	0,078	0,091	0,096	0,105	0,112	0,119	0,125	0,134
			[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,084]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,102]	[0,099 ;0,111]	[0,106 ;0,118]	[0,113 ;0,125]	[0,119 ;0,131]	[0,127 ;0,14]
		EMEA ABC	0,003	0,004	0,006	0,005	0,005	0,004	0,003	0,004	0,004
			[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,005]	[0,004 ;0,007]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,003 ;0,005]	[0,003 ;0,005]
$0,76 \cdot 0,438 = 0,333$	46	EMEA Cmax	0,032	0,039	0,045	0,046	0,046	0,047	0,047	0,051	0,048
			[0,029 ;0,035]	[0,035 ;0,043]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,042 ;0,05]	[0,043 ;0,051]	[0,043 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
		FDA	0,066	0,078	0,091	0,096	0,105	0,112	0,119	0,125	0,134
			[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,083]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,102]	[0,099 ;0,111]	[0,106 ;0,118]	[0,113 ;0,125]	[0,119 ;0,132]	[0,127 ;0,14]
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,004	0,004	0,004	0,003	0,002	0,002	0,003
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,003 ;0,005]	[0,003 ;0,005]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,003]	[0,002 ;0,003]	[0,002 ;0,004]
$0,76 \cdot 0,455 = 0,346$	48	EMEA Cmax	0,029	0,035	0,041	0,042	0,042	0,043	0,043	0,047	0,043
			[0,026 ;0,033]	[0,032 ;0,039]	[0,037 ;0,045]	[0,038 ;0,046]	[0,038 ;0,046]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,039 ;0,047]
		FDA	0,066	0,078	0,091	0,096	0,105	0,112	0,119	0,125	0,134
			[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,084]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,102]	[0,099 ;0,111]	[0,106 ;0,118]	[0,113 ;0,125]	[0,119 ;0,132]	[0,127 ;0,14]

4. RESULTADOS

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36		
		EMEA ABC	0,001	0,002	0,002	0,002	0,003	0,002	0,002	0,002	0,002		
			[0 ;0,001]	[0,001 ;0,002]	[0,002 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]		
		EMEA Cmax	0,026	0,032	0,037	0,038	0,038	0,038	0,038	0,038	0,043	0,037	
			[0,023 ;0,029]	[0,028 ;0,035]	[0,033 ;0,04]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,034 ;0,041]	[0,034 ;0,041]	[0,039 ;0,047]	[0,033 ;0,041]		
		0,76 · 0,472 = 0,359	50	FDA	0,066	0,078	0,091	0,096	0,105	0,112	0,119	0,125	0,134
					[0,061 ;0,071]	[0,073 ;0,083]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,102]	[0,099 ;0,111]	[0,106 ;0,118]	[0,113 ;0,126]	[0,119 ;0,132]	[0,127 ;0,14]
EMEA ABC	0			0,001	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,001	0,002	
	[0 ;0,001]			[0 ;0,001]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]		
EMEA Cmax	0,023			0,028	0,033	0,034	0,035	0,033	0,033	0,038	0,031		
	[0,02 ;0,026]			[0,025 ;0,031]	[0,03 ;0,037]	[0,03 ;0,037]	[0,031 ;0,038]	[0,029 ;0,036]	[0,029 ;0,036]	[0,034 ;0,042]	[0,028 ;0,035]		
0,76 · 0,490 = 0,372	52	FDA	0,074	0,09	0,107	0,113	0,126	0,133	0,139	0,151	0,157		
			[0,069 ;0,079]	[0,084 ;0,095]	[0,101 ;0,113]	[0,107 ;0,12]	[0,119 ;0,132]	[0,126 ;0,14]	[0,133 ;0,146]	[0,144 ;0,158]	[0,15 ;0,164]		
		EMEA ABC	0	0	0,001	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]		
		EMEA Cmax	0,024	0,029	0,036	0,036	0,039	0,037	0,035	0,042	0,035		
			[0,021 ;0,027]	[0,026 ;0,033]	[0,032 ;0,039]	[0,032 ;0,04]	[0,035 ;0,043]	[0,033 ;0,041]	[0,032 ;0,039]	[0,038 ;0,046]	[0,031 ;0,039]		
		Estimación del Error tipo I		Estimación de la Potencia									

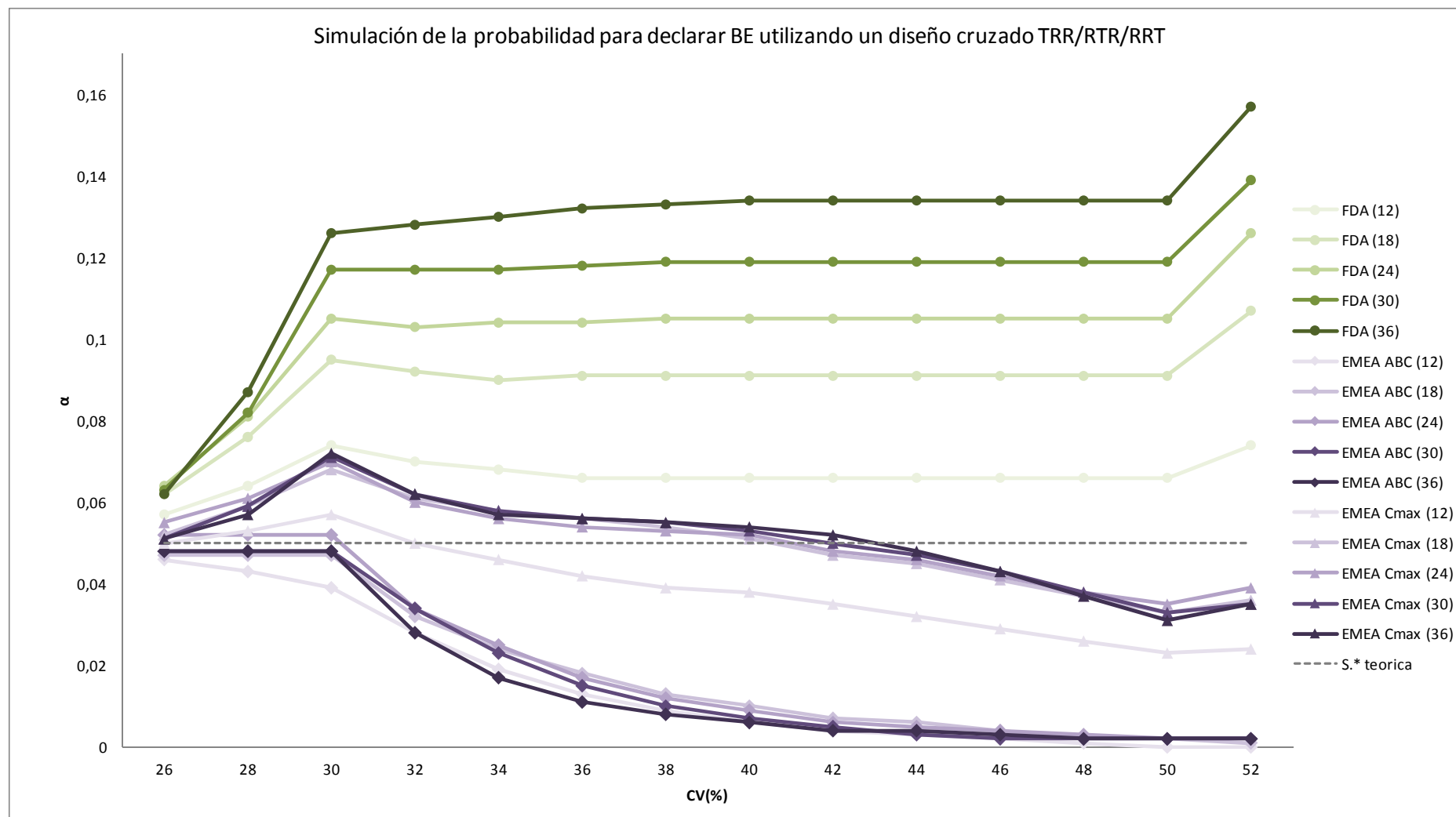


Figura 6 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRR/RTR/RTT

4.3.5.3. Simulación acorde al límite de bioequivalencia, según el criterio de la EMEA para el parámetro ABC

Esta simulación se ha realizado según la metodología y el diseño descrito en las secciones 4.3 y 4.3.3. En la Tabla 14 se pueden encontrar los resultados para todos los escenarios contemplados junto a la representación gráfica en la Figura 7.

El efecto simulado para todos los CV se ha mantenido fijo en $\ln(1,25)$, acorde con la determinación del límite de equivalencia que la EMEA propone.

Tanto el criterio de la FDA como de la EMEA para el parámetro Cmax. Aumentan la probabilidad de bioequivalencia (o potencia de la prueba) a medida que aumenta el CV, como se ha especificado en la sección 4.3.3. Para un coeficiente de variación del 52% y un tamaño de muestra de $N = 36$, el valor de $\hat{\alpha} = 0,596$ para el criterio de la FDA y $\hat{\alpha} = 0,335$ para el criterio EMEA Cmax.

El criterio de la EMEA para el área bajo la curva (ABC) se mantiene constante para todos los coeficientes de variación cuando el tamaño de muestra es mayor a $N = 30$ individuos. En el resto de tamaños de muestra la tendencia de α decrece a medida que el coeficiente de variación aumenta. A menor tamaño de muestra, la sensibilidad se ve afectada y la pendiente que queda representada en la gráfica (Figura 7) decrece más rápidamente.

En el criterio apoyado por la FDA y en el propuesto por la EMEA para Cmax, la aplicación de diferentes tamaños de muestra afecta de manera similar. Para los tamaños menores, la declaración de bioequivalencia se ve dificultada debido a la variabilidad del propio tamaño. En cambio, al tener más sensibilidad producida por el tamaño de muestra, es de esperar que la potencia aumente respecto a un tamaño de muestra menor.

Tabla 14 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRR/RTR/RRT

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
26	FDA	0,057	0,057	0,062	0,059	0,064	0,063	0,063	0,065	0,062
		[0,052 ;0,061]	[0,052 ;0,061]	[0,057 ;0,066]	[0,054 ;0,064]	[0,059 ;0,069]	[0,059 ;0,068]	[0,058 ;0,068]	[0,06 ;0,07]	[0,057 ;0,067]
	EMEA ABC	0,046	0,044	0,047	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
		[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,049]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,05	0,048	0,052	0,05	0,055	0,053	0,051	0,054	0,051
		[0,046 ;0,055]	[0,044 ;0,052]	[0,048 ;0,056]	[0,045 ;0,054]	[0,05 ;0,059]	[0,049 ;0,057]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,046 ;0,055]
28	FDA	0,064	0,068	0,076	0,075	0,081	0,083	0,082	0,087	0,087
		[0,059 ;0,068]	[0,063 ;0,073]	[0,07 ;0,081]	[0,07 ;0,081]	[0,076 ;0,086]	[0,077 ;0,088]	[0,077 ;0,088]	[0,081 ;0,092]	[0,081 ;0,092]
	EMEA ABC	0,043	0,044	0,047	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
		[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,053	0,054	0,059	0,057	0,061	0,06	0,059	0,061	0,057
		[0,049 ;0,058]	[0,05 ;0,059]	[0,054 ;0,063]	[0,052 ;0,061]	[0,056 ;0,065]	[0,055 ;0,065]	[0,054 ;0,064]	[0,056 ;0,066]	[0,053 ;0,062]
30	FDA	0,074	0,084	0,095	0,097	0,105	0,11	0,117	0,12	0,126
		[0,069 ;0,079]	[0,078 ;0,089]	[0,089 ;0,1]	[0,091 ;0,103]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,111 ;0,123]	[0,113 ;0,126]	[0,119 ;0,132]
	EMEA ABC	0,039	0,043	0,047	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
		[0,036 ;0,043]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,057	0,062	0,068	0,067	0,07	0,07	0,071	0,073	0,072
		[0,052 ;0,061]	[0,057 ;0,066]	[0,063 ;0,073]	[0,062 ;0,072]	[0,065 ;0,075]	[0,065 ;0,075]	[0,066 ;0,076]	[0,068 ;0,078]	[0,067 ;0,077]
32	FDA	0,084	0,103	0,118	0,125	0,137	0,147	0,153	0,163	0,172
		[0,079 ;0,09]	[0,097 ;0,109]	[0,111 ;0,124]	[0,119 ;0,132]	[0,131 ;0,144]	[0,14 ;0,154]	[0,146 ;0,16]	[0,156 ;0,171]	[0,165 ;0,179]
	EMEA ABC	0,034	0,041	0,046	0,046	0,052	0,049	0,048	0,051	0,048
		[0,031 ;0,038]	[0,037 ;0,045]	[0,042 ;0,05]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]

4. RESULTADOS

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
34	EMEA Cmax	0,062	0,07	0,081	0,079	0,086	0,088	0,091	0,092	0,098
		[0,058 ;0,067]	[0,065 ;0,075]	[0,076 ;0,086]	[0,074 ;0,084]	[0,081 ;0,092]	[0,083 ;0,094]	[0,085 ;0,096]	[0,086 ;0,098]	[0,092 ;0,103]
	FDA	0,097	0,123	0,142	0,159	0,173	0,188	0,198	0,214	0,225
		[0,091 ;0,103]	[0,117 ;0,13]	[0,135 ;0,149]	[0,152 ;0,166]	[0,165 ;0,18]	[0,181 ;0,196]	[0,19 ;0,205]	[0,206 ;0,222]	[0,217 ;0,233]
	EMEA ABC	0,029	0,038	0,045	0,046	0,051	0,049	0,048	0,051	0,048
		[0,026 ;0,032]	[0,034 ;0,041]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,07	0,082	0,095	0,096	0,104	0,108	0,115	0,117	0,122
		[0,065 ;0,074]	[0,076 ;0,087]	[0,089 ;0,1]	[0,09 ;0,101]	[0,099 ;0,11]	[0,102 ;0,114]	[0,109 ;0,121]	[0,111 ;0,123]	[0,115 ;0,128]
	FDA	0,108	0,145	0,167	0,19	0,206	0,224	0,24	0,262	0,284
		[0,102 ;0,114]	[0,138 ;0,152]	[0,16 ;0,175]	[0,182 ;0,198]	[0,198 ;0,214]	[0,216 ;0,233]	[0,231 ;0,248]	[0,254 ;0,271]	[0,275 ;0,293]
	EMEA ABC	0,024	0,034	0,042	0,044	0,051	0,049	0,048	0,051	0,048
		[0,021 ;0,027]	[0,03 ;0,038]	[0,039 ;0,046]	[0,04 ;0,048]	[0,046 ;0,055]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
36	EMEA Cmax	0,074	0,095	0,112	0,115	0,127	0,132	0,141	0,145	0,152
		[0,069 ;0,079]	[0,089 ;0,101]	[0,106 ;0,118]	[0,109 ;0,122]	[0,12 ;0,134]	[0,126 ;0,139]	[0,134 ;0,148]	[0,138 ;0,152]	[0,145 ;0,159]
	FDA	0,122	0,164	0,195	0,222	0,245	0,264	0,287	0,308	0,334
		[0,115 ;0,128]	[0,157 ;0,172]	[0,187 ;0,202]	[0,213 ;0,23]	[0,236 ;0,253]	[0,255 ;0,273]	[0,278 ;0,295]	[0,299 ;0,317]	[0,325 ;0,343]
	EMEA ABC	0,02	0,029	0,039	0,043	0,05	0,048	0,048	0,051	0,048
		[0,017 ;0,022]	[0,025 ;0,032]	[0,035 ;0,043]	[0,039 ;0,047]	[0,046 ;0,054]	[0,044 ;0,053]	[0,044 ;0,052]	[0,047 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,078	0,106	0,128	0,136	0,147	0,161	0,168	0,178	0,187
		[0,073 ;0,083]	[0,1 ;0,113]	[0,121 ;0,135]	[0,13 ;0,143]	[0,14 ;0,154]	[0,154 ;0,168]	[0,161 ;0,175]	[0,17 ;0,185]	[0,179 ;0,194]
	FDA	0,133	0,184	0,22	0,253	0,281	0,303	0,328	0,355	0,377
		[0,126 ;0,139]	[0,177 ;0,192]	[0,212 ;0,228]	[0,244 ;0,262]	[0,272 ;0,29]	[0,294 ;0,312]	[0,319 ;0,338]	[0,346 ;0,365]	[0,368 ;0,387]
	EMEA ABC	0,014	0,024	0,035	0,04	0,049	0,048	0,048	0,051	0,048
40	FDA	0,133	0,184	0,22	0,253	0,281	0,303	0,328	0,355	0,377
		[0,126 ;0,139]	[0,177 ;0,192]	[0,212 ;0,228]	[0,244 ;0,262]	[0,272 ;0,29]	[0,294 ;0,312]	[0,319 ;0,338]	[0,346 ;0,365]	[0,368 ;0,387]
	EMEA ABC	0,014	0,024	0,035	0,04	0,049	0,048	0,048	0,051	0,048

4. RESULTADOS

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
		[0,012 ;0,017]	[0,021 ;0,026]	[0,032 ;0,039]	[0,036 ;0,044]	[0,044 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,044 ;0,052]	[0,046 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,082	0,117	0,14	0,157	0,17	0,189	0,196	0,211	0,222
		[0,077 ;0,087]	[0,111 ;0,124]	[0,134 ;0,147]	[0,15 ;0,164]	[0,163 ;0,178]	[0,182 ;0,197]	[0,189 ;0,204]	[0,203 ;0,219]	[0,214 ;0,23]
42	FDA	0,144	0,202	0,244	0,283	0,316	0,337	0,366	0,399	0,421
		[0,137 ;0,151]	[0,194 ;0,209]	[0,236 ;0,253]	[0,274 ;0,292]	[0,307 ;0,325]	[0,328 ;0,346]	[0,357 ;0,375]	[0,389 ;0,408]	[0,411 ;0,431]
	EMEA ABC	0,011	0,019	0,03	0,036	0,046	0,047	0,048	0,051	0,048
		[0,009 ;0,013]	[0,016 ;0,022]	[0,027 ;0,034]	[0,033 ;0,04]	[0,042 ;0,051]	[0,043 ;0,051]	[0,043 ;0,052]	[0,046 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,085	0,126	0,155	0,174	0,191	0,209	0,219	0,239	0,259
		[0,079 ;0,09]	[0,119 ;0,132]	[0,148 ;0,162]	[0,166 ;0,181]	[0,183 ;0,198]	[0,201 ;0,217]	[0,211 ;0,228]	[0,231 ;0,247]	[0,25 ;0,267]
44	FDA	0,155	0,22	0,268	0,311	0,346	0,371	0,407	0,436	0,462
		[0,148 ;0,162]	[0,212 ;0,228]	[0,259 ;0,276]	[0,302 ;0,32]	[0,337 ;0,356]	[0,362 ;0,381]	[0,398 ;0,417]	[0,426 ;0,446]	[0,452 ;0,472]
	EMEA ABC	0,009	0,015	0,026	0,032	0,044	0,045	0,047	0,05	0,048
		[0,007 ;0,011]	[0,013 ;0,018]	[0,023 ;0,029]	[0,029 ;0,036]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,044 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,085	0,131	0,165	0,187	0,21	0,228	0,243	0,264	0,288
		[0,08 ;0,09]	[0,125 ;0,138]	[0,158 ;0,172]	[0,18 ;0,195]	[0,202 ;0,218]	[0,22 ;0,236]	[0,234 ;0,251]	[0,255 ;0,272]	[0,279 ;0,296]
46	FDA	0,167	0,237	0,289	0,336	0,374	0,406	0,442	0,47	0,502
		[0,159 ;0,174]	[0,228 ;0,245]	[0,28 ;0,298]	[0,327 ;0,346]	[0,365 ;0,384]	[0,397 ;0,416]	[0,432 ;0,452]	[0,461 ;0,48]	[0,492 ;0,512]
	EMEA ABC	0,007	0,013	0,023	0,028	0,041	0,043	0,046	0,05	0,047
		[0,005 ;0,008]	[0,011 ;0,015]	[0,02 ;0,026]	[0,025 ;0,032]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,041 ;0,05]	[0,046 ;0,054]	[0,043 ;0,052]
	EMEA Cmax	0,086	0,135	0,175	0,198	0,224	0,247	0,264	0,287	0,309
		[0,081 ;0,092]	[0,128 ;0,142]	[0,168 ;0,183]	[0,19 ;0,206]	[0,216 ;0,233]	[0,239 ;0,256]	[0,255 ;0,272]	[0,278 ;0,295]	[0,3 ;0,318]
48	FDA	0,179	0,253	0,308	0,362	0,4	0,434	0,473	0,505	0,536
		[0,171 ;0,187]	[0,245 ;0,262]	[0,299 ;0,317]	[0,352 ;0,371]	[0,39 ;0,409]	[0,424 ;0,444]	[0,464 ;0,483]	[0,495 ;0,514]	[0,526 ;0,546]

4. RESULTADOS

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
	EMEA ABC	0,004	0,01	0,017	0,024	0,037	0,041	0,044	0,049	0,047
		[0,003 ;0,005]	[0,008 ;0,012]	[0,015 ;0,02]	[0,021 ;0,027]	[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,084	0,137	0,178	0,204	0,236	0,257	0,275	0,301	0,323
		[0,079 ;0,09]	[0,13 ;0,143]	[0,171 ;0,185]	[0,196 ;0,212]	[0,228 ;0,244]	[0,249 ;0,266]	[0,267 ;0,284]	[0,292 ;0,31]	[0,314 ;0,333]
50	FDA	0,188	0,266	0,33	0,385	0,425	0,461	0,501	0,532	0,566
		[0,181 ;0,196]	[0,258 ;0,275]	[0,32 ;0,339]	[0,375 ;0,394]	[0,416 ;0,435]	[0,451 ;0,471]	[0,491 ;0,511]	[0,522 ;0,542]	[0,556 ;0,576]
	EMEA ABC	0,003	0,008	0,013	0,02	0,033	0,037	0,042	0,048	0,046
		[0,002 ;0,004]	[0,006 ;0,009]	[0,011 ;0,015]	[0,017 ;0,023]	[0,029 ;0,036]	[0,034 ;0,041]	[0,038 ;0,046]	[0,044 ;0,052]	[0,042 ;0,05]
	EMEA Cmax	0,08	0,133	0,181	0,209	0,241	0,264	0,283	0,309	0,332
		[0,075 ;0,085]	[0,126 ;0,139]	[0,173 ;0,188]	[0,201 ;0,217]	[0,233 ;0,25]	[0,255 ;0,272]	[0,274 ;0,292]	[0,3 ;0,318]	[0,323 ;0,342]
52	FDA	0,196	0,28	0,347	0,406	0,452	0,488	0,528	0,56	0,596
		[0,188 ;0,204]	[0,271 ;0,289]	[0,337 ;0,356]	[0,396 ;0,416]	[0,442 ;0,461]	[0,479 ;0,498]	[0,518 ;0,537]	[0,551 ;0,57]	[0,586 ;0,605]
	EMEA ABC	0,002	0,005	0,01	0,016	0,028	0,033	0,039	0,046	0,045
		[0,001 ;0,003]	[0,004 ;0,007]	[0,008 ;0,012]	[0,014 ;0,019]	[0,025 ;0,031]	[0,03 ;0,037]	[0,035 ;0,043]	[0,041 ;0,05]	[0,041 ;0,049]
	EMEA Cmax	0,075	0,129	0,178	0,21	0,241	0,266	0,286	0,313	0,335
		[0,07 ;0,08]	[0,123 ;0,136]	[0,171 ;0,186]	[0,202 ;0,218]	[0,233 ;0,25]	[0,257 ;0,274]	[0,277 ;0,295]	[0,304 ;0,322]	[0,326 ;0,344]
	Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia								

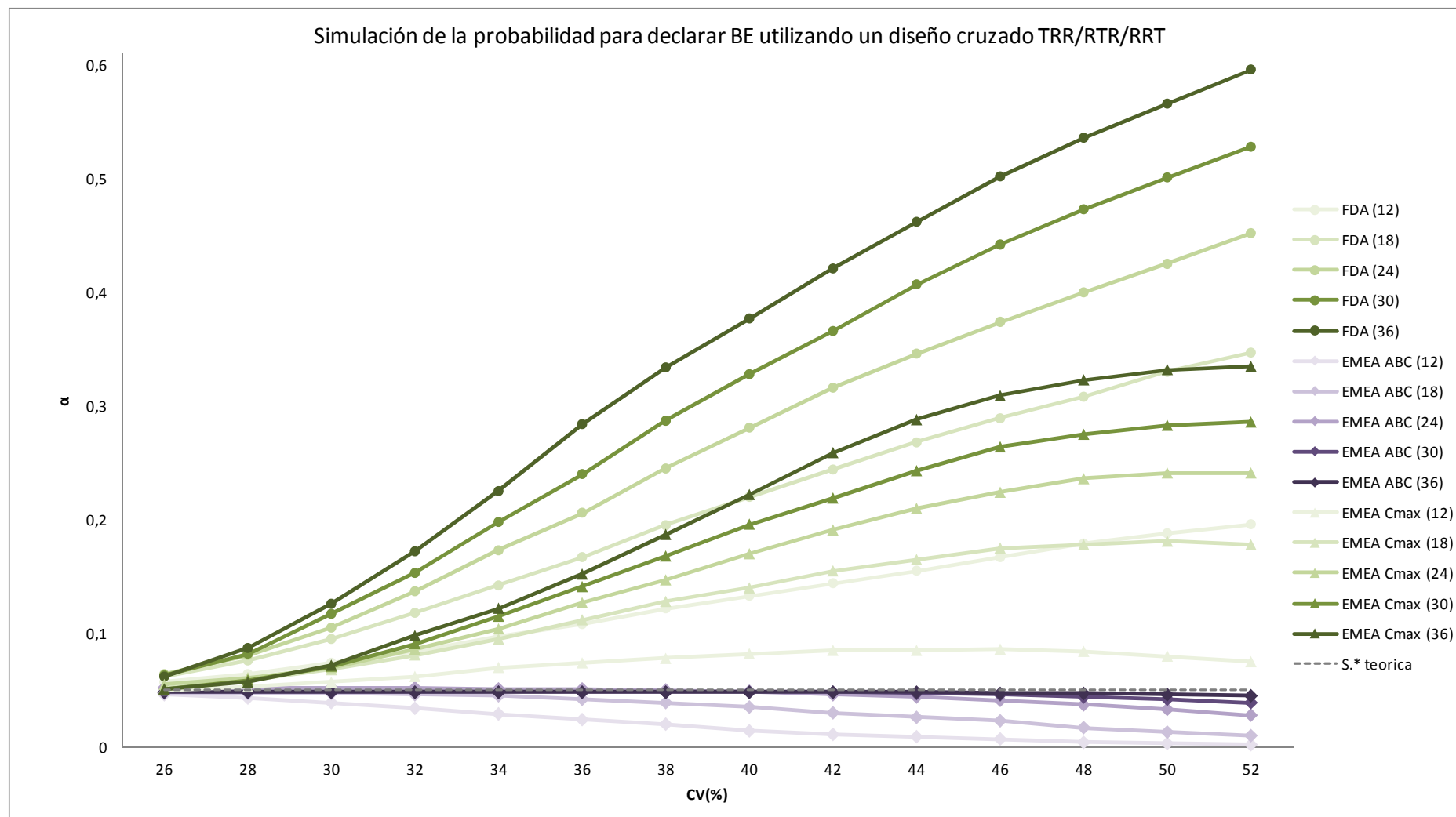


Figura 7 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRR/RTR/RRT

4.3.5.4. Simulación de la potencia

En esta sección se presentan los resultados de la simulación para la estimación de la potencia según los tres criterios comparados. El procedimiento de la simulación ha quedado descrito en las secciones 4.3 y 4.3.4. En la Tabla 15 se pueden encontrar los resultados para todos los escenarios contemplados.

Para conocer la tendencia de la estimación de $1 - \beta$ se presenta en la Figura 8 el caso $N = 24$. La elección de esta única representación se debe a que la tendencia entre criterios es similar para otros tamaños de muestra. No obstante, la representación con todos los tamaños en el mismo gráfico, se puede encontrar en la sección 7.2, Figura 12.

El criterio de la FDA y la EMEA para el Cmax son bastante estables en todo el rango de CV evaluado, aunque el criterio EMEA Cmax tiene una débil tendencia decreciente de la potencia. En el caso de $N=24$, el criterio FDA se mantiene constante en torno al 0,9 en todos los coeficientes de variación evaluados y el criterio EMEA Cmax con una potencia algo menor, en torno al 0,8.

El criterio EMEA para el ABC decrece muy rápidamente. Para un coeficiente de variación de 38% la estimación de la potencia se encuentra en torno al 0,5 y, para un CV=52% desciende hasta el 0,123. Este criterio es el más problemático desde el punto de vista del error tipo II. Para los otros dos criterios (FDA y EMEA Cmax), como se puede comprobar en la Tabla 15, la estimación de la potencia se encuentra en unos rangos aceptables¹⁵ (en torno a una potencia del 80% o mayor) a partir de un tamaño de muestra de 24 individuos. En la Figura 9, se representa la estimación de $1 - \beta$ para los diferentes tipos de muestra, en el criterio de la FDA donde se puede comprobar los comentado anteriormente.

¹⁵ En la fase de diseño de un ensayo, es habitual considerar una potencia del 80%.

Tabla 15 Simulación de la potencia para un diseño TRR/RTR/RRT

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
26	FDA	0,526	0,709	0,816	0,889	0,93	0,957	0,974	0,983	0,991
		[0,516 ;0,536]	[0,7 ;0,718]	[0,808 ;0,824]	[0,883 ;0,895]	[0,925 ;0,935]	[0,953 ;0,961]	[0,97 ;0,977]	[0,981 ;0,986]	[0,989 ;0,993]
	EMEA ABC	0,471	0,666	0,788	0,871	0,917	0,95	0,97	0,982	0,99
		[0,461 ;0,481]	[0,657 ;0,676]	[0,78 ;0,796]	[0,864 ;0,877]	[0,912 ;0,923]	[0,946 ;0,954]	[0,967 ;0,973]	[0,979 ;0,984]	[0,988 ;0,992]
	EMEA Cmax	0,501	0,688	0,802	0,88	0,924	0,954	0,972	0,982	0,99
		[0,491 ;0,51]	[0,679 ;0,698]	[0,794 ;0,81]	[0,874 ;0,886]	[0,919 ;0,929]	[0,949 ;0,958]	[0,969 ;0,975]	[0,98 ;0,985]	[0,989 ;0,992]
28	FDA	0,466	0,657	0,768	0,847	0,905	0,934	0,957	0,973	0,983
		[0,457 ;0,476]	[0,647 ;0,666]	[0,76 ;0,776]	[0,84 ;0,854]	[0,899 ;0,911]	[0,929 ;0,939]	[0,953 ;0,961]	[0,97 ;0,976]	[0,981 ;0,986]
	EMEA ABC	0,37	0,57	0,7	0,801	0,871	0,912	0,941	0,964	0,977
		[0,36 ;0,379]	[0,561 ;0,58]	[0,691 ;0,709]	[0,793 ;0,808]	[0,865 ;0,878]	[0,906 ;0,917]	[0,936 ;0,946]	[0,961 ;0,968]	[0,974 ;0,98]
	EMEA Cmax	0,425	0,618	0,737	0,826	0,889	0,925	0,949	0,969	0,98
		[0,415 ;0,434]	[0,609 ;0,628]	[0,728 ;0,745]	[0,819 ;0,834]	[0,883 ;0,895]	[0,919 ;0,93]	[0,944 ;0,953]	[0,966 ;0,972]	[0,978 ;0,983]
30	FDA	0,429	0,616	0,736	0,823	0,881	0,919	0,945	0,963	0,977
		[0,42 ;0,439]	[0,607 ;0,626]	[0,728 ;0,745]	[0,816 ;0,831]	[0,875 ;0,888]	[0,914 ;0,924]	[0,941 ;0,949]	[0,959 ;0,966]	[0,974 ;0,98]
	EMEA ABC	0,286	0,472	0,609	0,727	0,806	0,862	0,905	0,935	0,957
		[0,278 ;0,295]	[0,462 ;0,482]	[0,6 ;0,619]	[0,719 ;0,736]	[0,798 ;0,814]	[0,856 ;0,869]	[0,9 ;0,911]	[0,93 ;0,94]	[0,953 ;0,961]
	EMEA Cmax	0,372	0,558	0,685	0,784	0,851	0,896	0,928	0,951	0,969
		[0,363 ;0,382]	[0,549 ;0,568]	[0,676 ;0,694]	[0,776 ;0,792]	[0,844 ;0,858]	[0,89 ;0,902]	[0,923 ;0,933]	[0,947 ;0,955]	[0,965 ;0,972]
32	FDA	0,404	0,594	0,716	0,811	0,872	0,908	0,937	0,957	0,972
		[0,394 ;0,413]	[0,584 ;0,603]	[0,707 ;0,725]	[0,803 ;0,818]	[0,865 ;0,878]	[0,902 ;0,914]	[0,932 ;0,942]	[0,953 ;0,961]	[0,969 ;0,976]
	EMEA ABC	0,211	0,377	0,52	0,651	0,743	0,806	0,856	0,896	0,927
		[0,203 ;0,219]	[0,367 ;0,386]	[0,511 ;0,53]	[0,642 ;0,661]	[0,735 ;0,752]	[0,798 ;0,813]	[0,85 ;0,863]	[0,891 ;0,902]	[0,922 ;0,932]

4. RESULTADOS

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
34	EMEA Cmax	0,332	0,514	0,642	0,752	0,823	0,872	0,91	0,935	0,956
		[0,323 ;0,341]	[0,505 ;0,524]	[0,633 ;0,651]	[0,744 ;0,76]	[0,816 ;0,831]	[0,865 ;0,878]	[0,904 ;0,915]	[0,93 ;0,94]	[0,952 ;0,96]
	FDA	0,391	0,581	0,708	0,803	0,87	0,903	0,934	0,957	0,972
		[0,381 ;0,4]	[0,571 ;0,591]	[0,699 ;0,717]	[0,795 ;0,81]	[0,863 ;0,876]	[0,898 ;0,909]	[0,93 ;0,939]	[0,953 ;0,961]	[0,969 ;0,975]
	EMEA ABC	0,152	0,295	0,441	0,569	0,672	0,742	0,806	0,844	0,891
		[0,145 ;0,159]	[0,286 ;0,304]	[0,432 ;0,451]	[0,559 ;0,578]	[0,662 ;0,681]	[0,733 ;0,751]	[0,798 ;0,814]	[0,837 ;0,851]	[0,885 ;0,897]
	EMEA Cmax	0,307	0,485	0,616	0,728	0,804	0,854	0,896	0,923	0,947
		[0,298 ;0,316]	[0,476 ;0,495]	[0,607 ;0,626]	[0,719 ;0,737]	[0,797 ;0,812]	[0,847 ;0,861]	[0,89 ;0,902]	[0,918 ;0,928]	[0,943 ;0,952]
	FDA	0,385	0,577	0,706	0,803	0,869	0,902	0,937	0,958	0,974
		[0,375 ;0,394]	[0,567 ;0,586]	[0,697 ;0,714]	[0,795 ;0,811]	[0,862 ;0,876]	[0,896 ;0,908]	[0,933 ;0,942]	[0,954 ;0,962]	[0,971 ;0,977]
	EMEA ABC	0,107	0,229	0,363	0,489	0,597	0,676	0,75	0,797	0,848
		[0,101 ;0,113]	[0,221 ;0,237]	[0,354 ;0,372]	[0,48 ;0,499]	[0,587 ;0,606]	[0,667 ;0,685]	[0,741 ;0,758]	[0,79 ;0,805]	[0,841 ;0,855]
36	EMEA Cmax	0,289	0,467	0,6	0,713	0,792	0,843	0,888	0,916	0,942
		[0,281 ;0,298]	[0,457 ;0,477]	[0,59 ;0,61]	[0,705 ;0,722]	[0,784 ;0,8]	[0,835 ;0,85]	[0,882 ;0,895]	[0,911 ;0,922]	[0,937 ;0,946]
	FDA	0,38	0,573	0,702	0,803	0,87	0,905	0,938	0,959	0,975
		[0,371 ;0,39]	[0,564 ;0,583]	[0,693 ;0,711]	[0,796 ;0,811]	[0,864 ;0,877]	[0,9 ;0,911]	[0,933 ;0,943]	[0,955 ;0,963]	[0,972 ;0,978]
	EMEA ABC	0,074	0,17	0,29	0,416	0,525	0,612	0,69	0,742	0,8
		[0,069 ;0,079]	[0,163 ;0,177]	[0,281 ;0,299]	[0,406 ;0,426]	[0,515 ;0,534]	[0,602 ;0,621]	[0,681 ;0,699]	[0,733 ;0,75]	[0,792 ;0,807]
	EMEA Cmax	0,276	0,452	0,588	0,703	0,785	0,837	0,884	0,912	0,938
		[0,267 ;0,285]	[0,442 ;0,461]	[0,578 ;0,598]	[0,694 ;0,712]	[0,777 ;0,793]	[0,83 ;0,844]	[0,878 ;0,891]	[0,907 ;0,918]	[0,933 ;0,943]
	FDA	0,379	0,572	0,704	0,805	0,871	0,907	0,939	0,96	0,976
		[0,37 ;0,389]	[0,563 ;0,582]	[0,695 ;0,713]	[0,797 ;0,813]	[0,865 ;0,878]	[0,901 ;0,912]	[0,934 ;0,944]	[0,957 ;0,964]	[0,973 ;0,979]
	EMEA ABC	0,05	0,12	0,228	0,344	0,453	0,546	0,625	0,684	0,743
40	FDA	0,379	0,572	0,704	0,805	0,871	0,907	0,939	0,96	0,976
		[0,37 ;0,389]	[0,563 ;0,582]	[0,695 ;0,713]	[0,797 ;0,813]	[0,865 ;0,878]	[0,901 ;0,912]	[0,934 ;0,944]	[0,957 ;0,964]	[0,973 ;0,979]
40	EMEA ABC	0,05	0,12	0,228	0,344	0,453	0,546	0,625	0,684	0,743

4. RESULTADOS

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
		[0,045 ;0,054]	[0,114 ;0,127]	[0,22 ;0,236]	[0,335 ;0,353]	[0,444 ;0,463]	[0,536 ;0,556]	[0,615 ;0,634]	[0,675 ;0,693]	[0,734 ;0,751]
	EMEA Cmax	0,265	0,44	0,579	0,696	0,78	0,833	0,882	0,91	0,936
		[0,256 ;0,273]	[0,43 ;0,45]	[0,57 ;0,589]	[0,687 ;0,705]	[0,771 ;0,788]	[0,826 ;0,841]	[0,876 ;0,888]	[0,905 ;0,916]	[0,932 ;0,941]
42	FDA	0,379	0,572	0,704	0,806	0,872	0,908	0,939	0,961	0,977
		[0,37 ;0,389]	[0,562 ;0,582]	[0,696 ;0,713]	[0,798 ;0,814]	[0,865 ;0,878]	[0,903 ;0,914]	[0,935 ;0,944]	[0,958 ;0,965]	[0,974 ;0,98]
	EMEA ABC	0,032	0,084	0,171	0,275	0,381	0,474	0,557	0,622	0,687
		[0,029 ;0,036]	[0,079 ;0,09]	[0,164 ;0,178]	[0,266 ;0,284]	[0,371 ;0,39]	[0,465 ;0,484]	[0,547 ;0,567]	[0,612 ;0,631]	[0,678 ;0,696]
	EMEA Cmax	0,251	0,427	0,57	0,689	0,774	0,83	0,88	0,908	0,936
		[0,242 ;0,259]	[0,417 ;0,436]	[0,56 ;0,579]	[0,68 ;0,698]	[0,766 ;0,782]	[0,823 ;0,837]	[0,873 ;0,886]	[0,903 ;0,914]	[0,931 ;0,941]
44	FDA	0,379	0,574	0,705	0,805	0,873	0,908	0,94	0,962	0,977
		[0,37 ;0,389]	[0,564 ;0,583]	[0,696 ;0,714]	[0,798 ;0,813]	[0,867 ;0,88]	[0,903 ;0,914]	[0,936 ;0,945]	[0,958 ;0,965]	[0,974 ;0,98]
	EMEA ABC	0,022	0,058	0,128	0,22	0,317	0,409	0,492	0,56	0,628
		[0,019 ;0,024]	[0,054 ;0,063]	[0,122 ;0,135]	[0,212 ;0,228]	[0,308 ;0,326]	[0,4 ;0,419]	[0,482 ;0,502]	[0,551 ;0,57]	[0,618 ;0,637]
	EMEA Cmax	0,237	0,413	0,558	0,678	0,768	0,826	0,877	0,907	0,935
		[0,228 ;0,245]	[0,403 ;0,423]	[0,548 ;0,567]	[0,669 ;0,687]	[0,76 ;0,777]	[0,819 ;0,834]	[0,87 ;0,883]	[0,901 ;0,913]	[0,93 ;0,94]
46	FDA	0,38	0,575	0,705	0,807	0,874	0,909	0,94	0,962	0,978
		[0,37 ;0,389]	[0,565 ;0,584]	[0,696 ;0,714]	[0,799 ;0,815]	[0,868 ;0,881]	[0,903 ;0,914]	[0,936 ;0,945]	[0,958 ;0,965]	[0,975 ;0,981]
	EMEA ABC	0,016	0,04	0,093	0,168	0,257	0,346	0,436	0,498	0,572
		[0,013 ;0,018]	[0,036 ;0,044]	[0,088 ;0,099]	[0,161 ;0,176]	[0,248 ;0,265]	[0,337 ;0,356]	[0,426 ;0,446]	[0,488 ;0,508]	[0,562 ;0,582]
	EMEA Cmax	0,222	0,397	0,542	0,669	0,761	0,819	0,872	0,904	0,933
		[0,214 ;0,231]	[0,387 ;0,406]	[0,532 ;0,552]	[0,659 ;0,678]	[0,753 ;0,769]	[0,811 ;0,827]	[0,866 ;0,879]	[0,899 ;0,91]	[0,928 ;0,938]
48	FDA	0,38	0,575	0,705	0,807	0,874	0,91	0,94	0,962	0,978
		[0,37 ;0,389]	[0,565 ;0,584]	[0,696 ;0,714]	[0,8 ;0,815]	[0,868 ;0,881]	[0,904 ;0,915]	[0,936 ;0,945]	[0,958 ;0,966]	[0,975 ;0,981]

4. RESULTADOS

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
	EMEA ABC	0,011	0,026	0,066	0,125	0,202	0,289	0,374	0,447	0,518
		[0,009 ;0,013]	[0,023 ;0,029]	[0,061 ;0,07]	[0,118 ;0,131]	[0,194 ;0,21]	[0,28 ;0,297]	[0,364 ;0,383]	[0,438 ;0,457]	[0,508 ;0,527]
	EMEA Cmax	0,205	0,376	0,524	0,654	0,747	0,81	0,866	0,898	0,93
		[0,197 ;0,213]	[0,366 ;0,385]	[0,514 ;0,534]	[0,645 ;0,664]	[0,739 ;0,756]	[0,802 ;0,817]	[0,859 ;0,872]	[0,892 ;0,904]	[0,925 ;0,935]
	FDA	0,38	0,575	0,706	0,807	0,874	0,91	0,941	0,962	0,978
		[0,37 ;0,389]	[0,566 ;0,585]	[0,697 ;0,715]	[0,799 ;0,815]	[0,868 ;0,881]	[0,904 ;0,915]	[0,936 ;0,945]	[0,958 ;0,966]	[0,975 ;0,981]
50	EMEA ABC	0,008	0,019	0,045	0,094	0,158	0,237	0,316	0,392	0,462
		[0,006 ;0,009]	[0,016 ;0,021]	[0,041 ;0,049]	[0,088 ;0,099]	[0,151 ;0,165]	[0,228 ;0,245]	[0,306 ;0,325]	[0,383 ;0,402]	[0,453 ;0,472]
	EMEA Cmax	0,186	0,354	0,499	0,634	0,731	0,796	0,856	0,892	0,924
		[0,178 ;0,194]	[0,344 ;0,363]	[0,49 ;0,509]	[0,625 ;0,644]	[0,723 ;0,74]	[0,788 ;0,804]	[0,849 ;0,863]	[0,886 ;0,898]	[0,919 ;0,929]
	FDA	0,38	0,575	0,706	0,807	0,874	0,91	0,941	0,962	0,978
		[0,37 ;0,389]	[0,566 ;0,585]	[0,697 ;0,715]	[0,8 ;0,815]	[0,868 ;0,881]	[0,904 ;0,915]	[0,936 ;0,946]	[0,958 ;0,966]	[0,975 ;0,981]
52	EMEA ABC	0,005	0,013	0,03	0,067	0,123	0,187	0,266	0,34	0,409
		[0,003 ;0,006]	[0,01 ;0,015]	[0,027 ;0,034]	[0,062 ;0,072]	[0,116 ;0,129]	[0,179 ;0,195]	[0,257 ;0,274]	[0,331 ;0,35]	[0,4 ;0,419]
	EMEA Cmax	0,166	0,326	0,476	0,61	0,714	0,78	0,841	0,882	0,916
		[0,159 ;0,173]	[0,317 ;0,335]	[0,466 ;0,486]	[0,6 ;0,62]	[0,705 ;0,723]	[0,772 ;0,788]	[0,834 ;0,848]	[0,876 ;0,888]	[0,91 ;0,921]
	FDA	0,38	0,575	0,706	0,807	0,874	0,91	0,941	0,962	0,978
		[0,37 ;0,389]	[0,566 ;0,585]	[0,697 ;0,715]	[0,8 ;0,815]	[0,868 ;0,881]	[0,904 ;0,915]	[0,936 ;0,946]	[0,958 ;0,966]	[0,975 ;0,981]

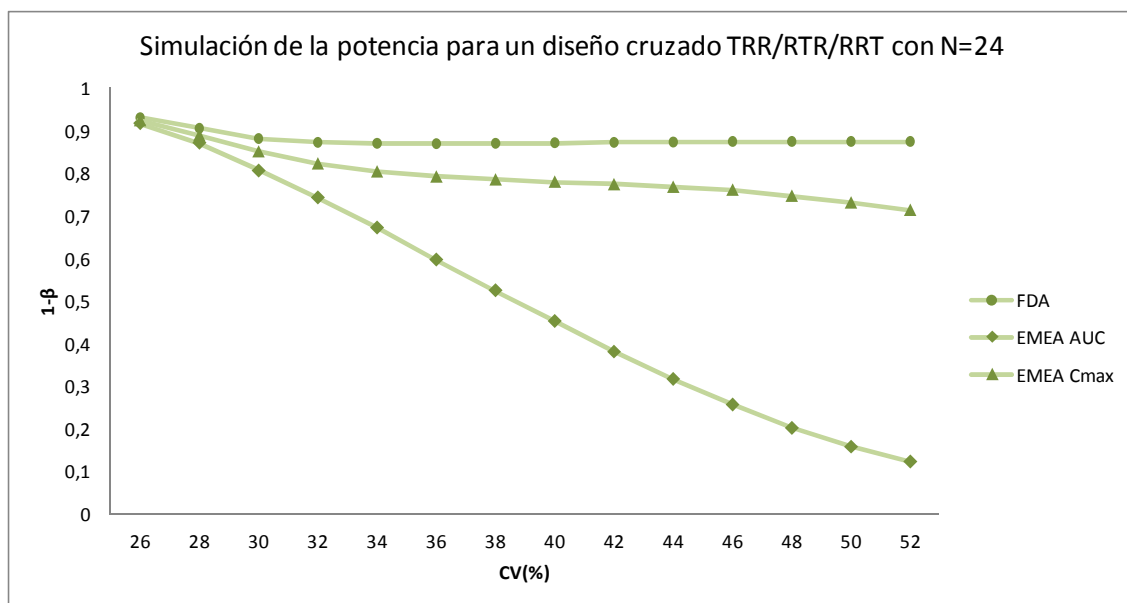


Figura 8 Simulación de la potencia para un diseño TRR/RTR/RRT con N=24

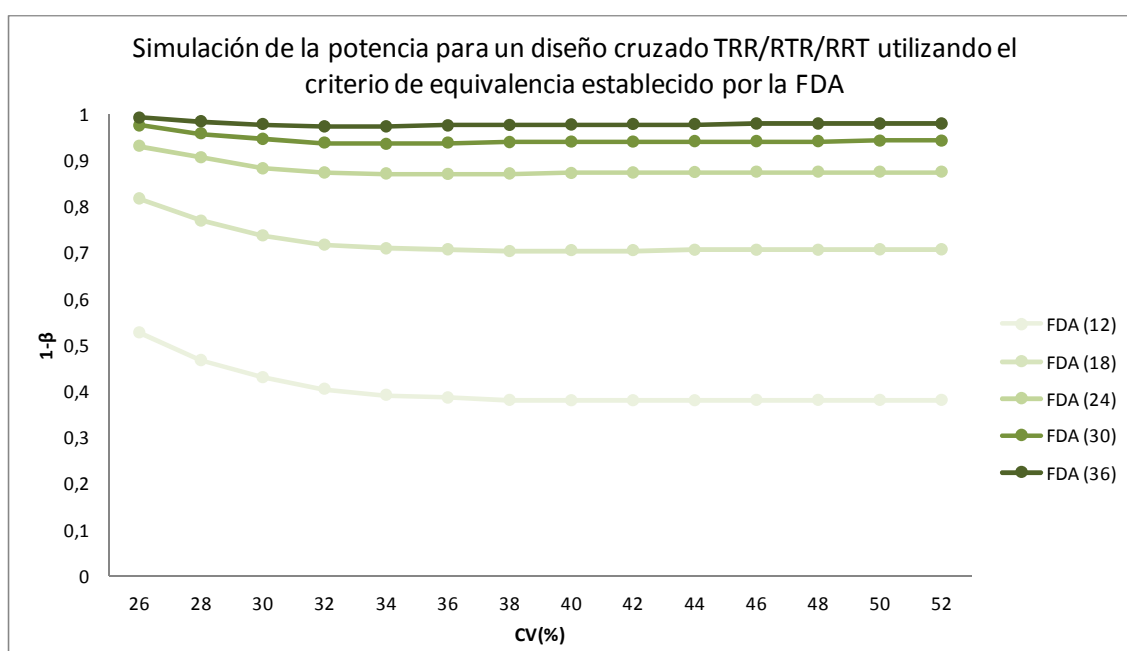


Figura 9 Simulación de la potencia para un diseño TRR/RTR/RRT para diferentes tamaños de muestra utilizando límite de equivalencia propuesto por la FDA

4.3.6. Otros diseño simulados

Como se ha descrito en la sección 4.3, en este estudio de simulación se han contemplado cinco diseños diferentes. Los resultados de las simulaciones pueden encontrarse en las secciones 7.2, 7.4, 7.5 y 7.6.

A nivel general, no se aprecian diferencias importantes en las estimaciones tanto del error tipo I como de la potencia (complementario del error tipo II). Basándonos en aspectos teóricos y descritos en el punto 3.3.2.1.2, diseños con mayor número de periodos harán más precisa las estimaciones de los errores I y II.

Si se comparan los resultados de las simulaciones entre los diseños con tres periodos respecto los diseños con cuatro periodos, éstos últimos, en la estimación del error α para la simulación en el límite residual del criterio establecido por la FDA parecen haber obtenido una estimación más ajustada al nivel de significación teórico (0,05) (ver Figura 5 y Figura 17). Para esta misma comparación entre diseños, la estimación de la potencia queda mejorada en los de cuatro periodos (ver Figura 12 y Figura 20). Estas mejoras en las estimaciones de los errores, tanto de tipo I como de tipo II, son debidas a que los estimadores de los diseños con cuatro periodos tienen una varianza menor que los de tres periodos (ver 3.3.2.1.1 y 3.3.2.1.2).

Por otra parte, no se han detectado diferencias entre los diseños con el mismo número de periodos, es decir, que solamente difieren en el número de secuencias (ver Figura 5, Figura 8, Figura 13 y Figura 16). Éste fenómeno corresponde con los resultados mostrados ya en la sección 3.3.1, donde se trataba el tema del tamaño de muestra, y en el que se mostraba para un mismo nivel de significación y potencia, que las reducciones en el tamaño de muestra en diseños con el mismo número de periodos eran muy pequeñas. Por tanto, de manera análoga, las estimaciones del error I y II para un tamaño de muestra fijado serán equivalentes aunque en aquél caso no se consideraba ningún tipo de método escalado para la declaración de bioequivalencia.

5. DISCUSIÓN

La necesidad de dar solución a la problemática de los fármacos de alta variabilidad para declarar la bioequivalencia ha dado pie a que expongan diferentes soluciones para establecerla.

En este trabajo se contemplan dos de ellas, la propuesta de la FDA y la propuesta de la EMEA que recomienda aplicar diferentes criterios según el parámetro farmacocinético que se está evaluando. Estos dos criterios, aunque deberían considerarse equivalentes, difieren en la definición del contraste de hipótesis que se emplea. A su vez, tal y como se ha comprobado en el proceso de simulación, los dos criterios obtienen resultados que no pueden considerarse equivalentes.

Entre la comparación de las metodologías, la estabilidad que se obtiene en el criterio de la FDA destaca sobre el criterio de la EMEA. El motivo de esto, es que la propuesta de la FDA redefine el contraste de hipótesis incluyendo la variabilidad del modelo en la propia prueba, tratándose así de una inferencia de dos variables aleatorias.

Por otro lado, para la declaración de bioequivalencia en el criterio de la FDA y el criterio de la EMEA para el parámetro farmacocinético C_{max} , se facilita la declaración de bioequivalencia a medida que aumenta la variabilidad del diseño. Esto provoca que se pueda declarar bioequivalencia en diseños con efectos superiores al 20% respecto al de referencia. Clínicamente puede suponer un problema ya que, si diferencias superiores al 20% son clínicamente relevantes, se estarían declarando bioequivalentes productos que no lo son. Este problema no lo contempla la regla clásica 80/125% (que es la que recomienda la EMEA para el parámetro ABC) y que no aceptaría efectos superiores al 20% independientemente de la variabilidad del producto. El problema de este criterio es el elevado error tipo II que contempla (ver 4.3.5.4) en diseños con alta variabilidad.

Además, en el estudio de simulación también se han contemplado diferentes diseños cruzados. Se han comprobado los aspectos teóricos y prácticos de los mismos, con el fin de corroborar si el comportamiento de los diseños se mantenía en los análisis de equivalencia utilizando métodos escalados. Como se ha podido ver en las simulaciones, los diseños con cuatro periodos han demostrado tener mejores condiciones inferenciales que los diseños con tres periodos.

5.1. Futuras actuaciones

En este trabajo se contemplan dos métodos diferentes de bioequivalencia escalada. Aunque hasta el momento no existe ningún otro método propuesto por ninguna otra agencia del medicamento, sí que existen metodologías alternativas en la literatura que sería muy interesante evaluar y comparar a fondo con las que se utilizan en el ámbito clínico.

Por otro lado, la realización del estudio de simulación ha requerido implementaciones de los nuevos criterios escalados. Todo este trabajo de programación se pretende que esté a disposición del público, recogido en un paquete del programa estadístico R, ya que ahora mismo no existe ninguno que contemple estas opciones de bioequivalencia escalada.

6. BIBLIOGRAFÍA

Boddy AW, S. F. (1995). An approach for widening the bioequivalence acceptance limits in the case of highly variable drugs. *Pharm Res* , 12: 1865-1868.

Cobo, E. (2005). Diseños Crossover. Diplomatura de Estadística (UPC).

EMA. (2010). *Guideline on the investigation of bioequivalence*. Obtenido de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

FDA. (2011). *Draft Guidance on Progesterone*. Obtenido de <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>

FDA. (2003). *Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products*. Obtenido de <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>

FDA. (1997). Guidance for Industry: In vivo bioequivalence studies based on population and individual bioequivalence. *Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, October* .

García Arieta A, H. G. (2010). Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *Sistema Nacional de Salud* .

Howe. (1974). Approximate Confidence Limits on the Mean of $X + Y$ Where X and Y are Two Tabled Independent Random Variables. *Journal of the American Statistical Association* , 69 (347): 789-794.

Kuehl, R. O. (2000). *Diseño de experimentos Principios estadísticos de diseño y análisis de investigación* . Thomson learning.

León Adams, G. d. (2004). Análisis y propuestas sobre algunos aspectos de la aplicación del diseño de experimentos en la industria. En *Análisis y propuestas sobre algunos aspectos de la aplicación del diseño de experimentos en la industria* (págs. 165-166).

Liu, J., C. S. (2009). *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*.

Patterson SD, Z. N. (2001). Non-traditional study design to demonstrate average bioequivalence for highly variable drug products. *Eur J Clin Pharmacol* , 57: 663-679.

Schirmann, D. (1987). Comparison of the Two One-Sides Tests Procedure and the Power Approach for Assessing the Equivalence of Average Bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* , 15(6): 657-680.

Tothfalusi L, E. L. (2003). Limits for the scaled average bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Pharm Res* , 20: 382-389.

Wikipedia. (2012). *Wikipedia*. Obtenido de <http://es.wikipedia.org/wiki/Farmacología>

7. ANEXOS

7.1. Descripción de las funciones

7.1.1. Función “Cross.Exp.Sim”

7.1.1.1. Descripción

Esta función permite simular un experimento de un diseño cruzado para un estudio de bioequivalencia entre dos tratamientos, permitiendo así elegir el número de secuencias y el número de periodos. Principalmente esta ideada para simular el parámetro farmacocinético In-ABC y In-Cmax.

7.1.1.2. Uso

```
Cross.Exp.Sim(x, s, n, p, seed = round(runif(1) * 1000), sim = 1000,
mu = 0, et = c(1, 1), ep = c(1, 1, 1), es = c(1, 1, 1), st = c(0.4,
0.4), sp = c(0, 0, 0), ss = c(0, 0, 0))
```

7.1.1.3. Argumentos

- **x:** Vector con los experimentos que se realizarán según la matriz de diseño original. Si se desea realizar un diseño TR/RT, un diseño bien habitual para un estudio de bioequivalencia, el vector **x** deberá ser `c(2, 1, 1, 2)`. Cada número del vector corresponde a un tratamiento diferente. Para un estudio de bioequivalencia de dos tratamientos, 2 debería ser el Tratamiento Experimental y 1 el Tratamiento Referencia. Por tanto, en este vector se debe indicar toda secuencia de experimentación que se desee.
- **s:** Natural. Representa el número de secuencias del diseño.
- **n:** Natural. Número total de individuos.
- **p:** Natural. Número de periodos en el diseño.
- **seed:** Semilla utilizada para la simulación.
- **sim:** Natural. Número de simulaciones de experimentos a realizar, por defecto 1000 simulaciones.
- **mu:** Media del modelo lineal para un diseño cruzado
- **et:** Vector. Efecto del tratamiento del modelo lineal. El tamaño del vector debe ser coherente con la definición de experimento.
- **ep:** Vector. Efecto del periodo del modelo lineal. El tamaño del vector debe ser coherente con la definición del experimento.
- **es:** Vector. Efecto de la secuencia del modelo lineal. El tamaño del vector deber ser coherente con la definición del experimento.

- **st:** Vector. Desviación atribuida al efecto del tratamiento en modelo log-lineal generado.
- **sp:** Vector. Desviación atribuida al efecto del periodo en modelo log-lineal generado.
- **sp:** Vector. Desviación atribuida al efecto de la secuencia en modelo log-lineal generado.

7.1.1.4. Detalles

La simulación se basa en una matriz de diseño definida a partir de los parámetros de la función. Esta función está pensada para la reproducción de un diseño cruzado para un estudio de bioequivalencia, en el que se evalúa la bioequivalencia para el parámetro farmacocinético ABC o Cmax, aunque puede ajustarse para otro tipo de diseños.

Los efectos definidos están basados en un modelo lineal:

$$y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

$$i = 1, 2, \dots, n; j = 1, 2, \dots, J, k = 1, 2, \dots, K;$$

Donde:

- μ es la media general
- S_{ik} es el efecto aleatorio de la secuencia k en el sujeto i . Asumiendo idénticamente e independientemente distribuida con media 0 y varianza σ_s^2
- P_j es el efecto del periodo j
- $F_{(j,k)}$ es el efecto directo del tratamiento en la secuencia k y el periodo j . $\sum F_{jk} = 0$
- $C_{(j-1,k)}$ es el efecto acarreado del periodo anterior ($j - 1$) y en la secuencia k
- e_{ijk} es el efecto aleatorio del sujeto i en el periodo j y secuencia k . Asumiendo que se distribuye de manera idéntica e independiente con media 0 y varianza σ_e^2

La suposición de que los datos siguen una distribución log-normal es adecuada para este tipo de datos.

7.1.1.5. Resultado

Retorna objeto `list` que compone la matriz de diseño `D`, las `n` simulaciones compuestas en la matriz `Y` y la semilla utilizada en la variable `seed`.

7.1.1.6. Ejemplo

Reproduce un diseño cruzados de 3 periodos, 3 secuencias y 2 tratamientos con 51 individuos.

```
Cross.Exp.Sim (c(2,1,1,1,2,1,1,1,2),3,51,3)
```

7.1.1.7. Código

```
Cross.Exp.Sim <- function (x,s,n,p,
                          seed=round(runif(1)*1000),
                          sim=1000,
                          mu=0,
                          et=c(1,1),
                          ep=c(1,1,1),
                          es=c(1,1,1),
                          st=c(0.4,0.4),
                          sp=c(0,0,0),
                          ss=c(0,0,0)) {

  # 1. Creating Experimental Matrix
  if (length(n)==1 && n!=0) stop('Incorrect size!') else
  if (length(n)!=1) n<-rep(n/s,p) # Size of each group

  X<-matrix(x,nrow=s, byrow = TRUE)
  for (i in 1:nrow(X)){ # Cross design matrix
    if (i==1) M<-apply(as.matrix(X[i,]),1,rep,each=n[i]) # Experimental matrix
    else M<-rbind(M,apply(as.matrix(X[i,]),1,rep,each=n[i]))
  }

  # 2. Creation of factor matrix
  i<-rep(1:nrow(M),each=max(s,p))
  S<-rep(1:s,each=max(s,p)*n[1])
  T<-matrix(t(M),ncol=1)
  P<-rep(1:ncol(M),times=sum(n))
  D<-as.data.frame(cbind(i,T,P,S,deparse.level = 0))
  colnames(D)<-c("Id", "Treatment", "Period", "Sequence");

  # 3. Generate Cross-over Simulation

  Cross.Sim<-function() { # Sequence effect

    # 3.1 Generate Experiments
    Gen.Exp <- function (r) {
      if (length(r) != 4) stop('Each row must have 4 arguments!')
      return(matrix(rlnorm(sim
        ,mean = mu + et[r[2]]+ep[r[3]]+es[r[4]]
        ,sd = sqrt((st[r[2]]^2)+(sp[r[3]]^2)+(ss[r[4]]^2)))
        ,nrow=sim))
    }

    return(apply (D,1,Gen.Exp))
  }

  YB <- Cross.Sim()

  #4. Output
  out <-list(YB[1:sim,],D,seed)
  names(out)<-c("Y", "D", "Seed")
  return(out)
}
```

7.1.2. Función “Treat.Effect”

7.1.2.1. Descripción

A partir de una matriz del resultado de la función `Cross.Exp.Sim` (diseño basado en un análisis factorial), evalúa el efecto entre dos tratamientos para la determinación de la bioequivalencia.

7.1.2.2. Uso

`Treat.Effect(X,alpha=0.05, ratio=1/4)`

7.1.2.3. Argumentos

- **X:** Matriz. Con la definición del experimento y la variable(s) respuesta para analizar.
- **alpha:** Valor que determina la confianza utilizada para la construcción del intervalo. Por defecto `alpha=0.05` que construye un intervalo de confianza del 90% en una prueba doblemente unilateral.
- **ratio:** Efecto de del diseño para la estimación de la varianza, por defecto `ratio=1/4` que corresponde a un diseño de 3 periodos y 3 secuencias (ver 0 para conocer más sobre los diferentes diseños y los posibles ratios).

7.1.2.4. Detalles

Realiza un contraste del efecto del tratamiento para determinar la bioequivalencia entre dos tratamientos siguiendo el principio de unión-intersección, equivalente a un doble contraste unilateral (propuesta TOST o Two One Sided Test de Schuirmann).

Definimos δ como el efecto del tratamiento extraído de la diferencia de medias, $\delta = \mu_T - \mu_R$ de la comparación que se obtiene por el método de los momentos (MoM). El valor ϵ se define como el punto crítico de tal manera que:

$$H_{01}: \delta \leq -\epsilon \text{ vs. } H_{11}: \delta > -\epsilon$$

$$H_{02}: \delta \geq \epsilon \text{ vs. } H_{12}: \delta < \epsilon$$

$$\text{donde } \delta = \mu_T - \mu_R$$

Para determinar la bioequivalencia se utiliza las recomendaciones de EMEA (2010 y FDA (2011).

7.1.2.4.1. Validación del método

En esta sección se contrastará el método programado con resultados encontrados en la bibliografía, para asegurar que los resultados son correctos. Para ello trataremos dos ejemplos, el primero un típico diseño de dos periodos y dos secuencias (TR/RT) y el segundo un diseño con tres periodos y tres secuencias (TRR/RTR/RRT).

7.1.2.4.1.1. Diseño TR/RT

Para el primer contraste se utiliza los datos¹⁶ de un estudio con 24 voluntarios donde se intenta evaluar la biodisponibilidad para dos formulaciones diferentes. Para cada periodo y según a la secuencia asignada, se le administran 50 mg de una determinada formulación en comprimidos (formulación experimental) o 5mL de una suspensión oral determinada (formulación de referencia). Se realizaron extracciones de sangre en varios tiempos t determinados. El parámetro farmacocinético se calculó entre los tiempos 0 y 32 horas (Tabla 16).

Los resultados presentados para el efecto del tratamiento indican que no existe evidencia suficiente para determinar la bioequivalencia, con un efecto puntal $\delta = -2,29$ ¹⁷ y un intervalo de confianza del 95% de $IC_{95\%} = [-10.03, 5.46]$

El análisis se realizan utilizando la función `Treat.Effect`, definiendo el parámetro $\alpha=0.025$. La estimación del efecto se calcula como $\delta = \mu_T - \mu_R$. Los datos se han colocado cumpliendo el diseño de una matriz de análisis un factorial, como se puede comprobar en la Tabla 16. Los resultados obtenidos los podemos encontrar en la Figura 10, donde de se puede concluir que no se tiene evidencia suficiente para determinar la bioequivalencia entre los tratamientos.

¹⁶ Ejemplo extraído de Shein-Chung Chow & Jen-Pei Liu (2009) Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies (pág.71)

¹⁷ El cálculo de la estimación ha sido realiza sin hacer una trasformación logarítmica de los datos, y definiendo $\delta = \mu_R - \mu_T$.

Tabla 16 Matriz para el análisis de la bioequivalencia para un diseño TR/RT

Id	Period	Sequence	Treatment	ABC	Id	Period	Sequence	Treatment	ABC
1	1	1	1	74,675	13	1	2	2	74,825
1	2	1	2	73,675	13	2	2	1	37,35
2	1	1	1	96,4	14	1	2	2	86,875
2	2	1	2	93,25	14	2	2	1	51,925
3	1	1	1	101,95	15	1	2	2	81,675
3	2	1	2	102,125	15	2	2	1	72,175
4	1	1	1	79,05	16	1	2	2	92,7
4	2	1	2	69,45	16	2	2	1	77,5
5	1	1	1	79,05	17	1	2	2	50,45
5	2	1	2	69,025	17	2	2	1	71,875
6	1	1	1	85,95	18	1	2	2	66,125
6	2	1	2	68,7	18	2	2	1	94,025
7	1	1	1	69,725	19	1	2	2	122,45
7	2	1	2	59,425	19	2	2	1	124,975
8	1	1	1	86,275	20	1	2	2	99,075
8	2	1	2	76,125	20	2	2	1	85,225
9	1	1	1	112,675	21	1	2	2	86,35
9	2	1	2	114,875	21	2	2	1	95,925
10	1	1	1	99,525	22	1	2	2	49,925
10	2	1	2	116,25	22	2	2	1	67,1
11	1	1	1	89,425	23	1	2	2	42,7
11	2	1	2	64,175	23	2	2	1	59,425
12	1	1	1	55,175	24	1	2	2	91,725
12	2	1	2	74,575	24	2	2	1	114,05

```

$Q
Sequence Period T Period R    Mean T    Mean R    Effect      Var    N
1         1         1         2 85.82292 81.80417 4.01875 82.49876 12
2         2         2         1 79.29583 78.73958 0.55625 251.99484 12

$Difference
[1] 2.2875

$Ratio
[1] 1.028497

$Var
[1] 83.6234

$SE
[1] 13.93723

$IC
[1] -5.454808 10.029808

$`CV (Reference)`
[1] NaN

$`CV (Test)`
[1] NaN

$BIO.EMEA.AUC
[1] 0

$BIO.EMEA.CMAX
[1] 0

$BIO.FDA
[1] 0

```

Figura 10 Resultados de la función "Treat.Effect" para un diseño TR/RT

7.1.2.4.1.2. Diseño TRR/RTR/RRT

Para ilustrar este diseño utilizaremos los datos de un estudio de bioequivalencia de tres secuencias y tres periodos, con un tamaño de muestra de $n=17$ individuos por secuencia. En nuestro caso utilizaremos los resultados obtenidos para el parámetro ABC.

La estimación puntual para la transformación logarítmica del parámetro $\ln\text{-ABC}$ fue de $\delta = 0,056$ y el intervalo de confianza del 90% obtenido fue $[-0,038; 0,150]$.

Al igual que el ejemplo anterior, se utiliza la función `Treat.Effect` y el formato de los datos debe ser el mismo que el anterior ejemplo para el correcto uso de la función (ver Tabla 17). Para este ejemplo no hace falta definir la confianza ya por defecto utiliza un $\alpha = 0,05$.

La salida de la función la podemos encontrar en la Figura 11 donde la conclusión es que se determina la bioequivalencia. Este es un caso en el que el coeficiente de variación intra-individuo es superior a un 30%, el criterio utilizado para la variable `BIO.FDA` es un poco diferente al habitual, ya que nos encontramos en un caso de producto de alta variabilidad.

```

$Q
  Sequence Period T Period R   Mean T   Mean R     Effect      Var  N
1         1         1         2 5.769385 5.730629 0.03875569 0.11288036 17
2         1         1         3 5.769385 5.873086 -0.10370110 0.16721637 17
3         2         2         1 6.084016 5.911289 0.17272756 0.10392187 17
4         2         2         3 6.084016 5.858314 0.22570204 0.11365475 17
5         3         3         1 5.788835 5.751510 0.03732513 0.08737380 17
6         3         3         2 5.788835 5.825212 -0.03637609 0.07241371 17

$Difference
[1] 0.05573887

$Ratio
[1] 1.009569

$Var
[1] 0.0273942

$SE
[1] 0.004834271

$IC
[1] -0.06087672 0.17235446

$`CV (Reference)`
[1] 35.23293

$`CV (Test)`
[1] NaN

$BIO.EMEA.AUC
[1] 1

$BIO.EMEA.CMAX
[1] 1

$BIO.FDA
[1] 1

```

Figura 11 Resultados de la función "Treat.Effect" para un diseño TRR/RTR/RRT

Tabla 17 Matriz para el análisis de la bioequivalencia para un diseño TRR/TRT/RRT

Id	Treatment	Period	Sequence	log(ABC)	Id	Treatment	Period	Sequence	log(ABC)	Id	Treatment	Period	Sequence	log(ABC)
35	1	1	3	6,109	18	1	1	2	6,700	1	2	1	1	4,820
35	1	2	3	6,408	18	2	2	2	7,068	1	1	2	1	4,521
35	2	3	3	6,358	18	1	3	2	6,790	1	1	3	1	4,086
36	1	1	3	5,260	19	1	1	2	5,823	2	2	1	1	5,479
36	1	2	3	5,451	19	2	2	2	6,220	2	1	2	1	5,580
36	2	3	3	5,425	19	1	3	2	5,988	2	1	3	1	6,071
37	1	1	3	6,342	20	1	1	2	6,254	3	2	1	1	6,413
37	1	2	3	5,824	20	2	2	2	6,575	3	1	2	1	5,918
37	2	3	3	6,000	20	1	3	2	6,757	3	1	3	1	6,070
38	1	1	3	6,601	21	1	1	2	5,991	4	2	1	1	6,639
38	1	2	3	7,126	21	2	2	2	5,411	4	1	2	1	6,232
38	2	3	3	6,464	21	1	3	2	5,157	4	1	3	1	6,108
39	1	1	3	5,728	22	1	1	2	4,626	5	2	1	1	6,062
39	1	2	3	5,848	22	2	2	2	5,222	5	1	2	1	5,971
39	2	3	3	5,913	22	1	3	2	3,738	5	1	3	1	5,814
40	1	1	3	5,680	23	1	1	2	6,491	6	2	1	1	6,014
40	1	2	3	6,106	23	2	2	2	6,299	6	1	2	1	6,243
40	2	3	3	5,590	23	1	3	2	6,497	6	1	3	1	6,008
41	1	1	3	5,381	24	1	1	2	5,886	7	2	1	1	5,602
41	1	2	3	4,635	24	2	2	2	6,381	7	1	2	1	5,398
41	2	3	3	4,848	24	1	3	2	6,097	7	1	3	1	6,139
42	1	1	3	5,909	25	1	1	2	5,936	8	2	1	1	5,673
42	1	2	3	6,101	25	2	2	2	6,169	8	1	2	1	5,340
42	2	3	3	5,404	25	1	3	2	6,011	8	1	3	1	6,194
43	1	1	3	5,266	26	1	1	2	5,719	9	2	1	1	5,694

Id	Treatment	Period	Sequence	log(ABC)	Id	Treatment	Period	Sequence	log(ABC)	Id	Treatment	Period	Sequence	log(ABC)
43	1	2	3	5,542	26	2	2	2	5,862	9	1	2	1	6,219
43	2	3	3	5,498	26	1	3	2	6,254	9	1	3	1	5,812
44	1	1	3	4,625	27	1	1	2	5,778	10	2	1	1	5,099
44	1	2	3	5,504	27	2	2	2	6,031	10	1	2	1	5,447
44	2	3	3	5,657	27	1	3	2	6,264	10	1	3	1	6,075
45	1	1	3	5,410	28	1	1	2	5,171	11	2	1	1	6,281
45	1	2	3	5,855	28	2	2	2	6,566	11	1	2	1	5,493
45	2	3	3	6,229	28	1	3	2	6,015	11	1	3	1	6,091
46	1	1	3	6,423	29	1	1	2	5,384	12	2	1	1	5,872
46	1	2	3	6,431	29	2	2	2	5,136	12	1	2	1	6,029
46	2	3	3	6,500	29	1	3	2	4,825	12	1	3	1	5,811
47	1	1	3	6,801	30	1	1	2	6,332	13	2	1	1	5,770
47	1	2	3	5,987	30	2	2	2	6,195	13	1	2	1	5,455
47	2	3	3	6,719	30	1	3	2	6,224	13	1	3	1	5,563
48	1	1	3	6,017	31	1	1	2	6,408	14	2	1	1	6,224
48	1	2	3	6,108	31	2	2	2	6,168	14	1	2	1	5,670
48	2	3	3	6,092	31	1	3	2	6,441	14	1	3	1	5,498
49	1	1	3	5,806	32	1	1	2	5,335	15	2	1	1	5,468
49	1	2	3	6,264	32	2	2	2	5,604	15	1	2	1	6,225
49	2	3	3	5,681	32	1	3	2	5,157	15	1	3	1	6,364
50	1	1	3	5,221	33	1	1	2	6,348	16	2	1	1	5,509
50	1	2	3	5,205	33	2	2	2	6,558	16	1	2	1	6,431
50	2	3	3	5,268	33	1	3	2	6,428	16	1	3	1	6,623
51	1	1	3	5,196	34	1	1	2	6,309	17	2	1	1	5,461
51	1	2	3	4,634	34	2	2	2	5,962	17	1	2	1	5,249
51	2	3	3	4,762	34	1	3	2	4,949	17	1	3	1	5,515

7.1.2.5. Resultado

Retorna objeto `list` que contiene la matriz con las comparaciones realizadas entre T-R (variable `Q`), el efecto global de tratamiento (`Difference`), el cociente entre los dos tratamientos en su escala original (`Ratio`), la varianza del contraste (`Var`), el error estándar (`SE`), el intervalo de confianza (`IC`) utilizando una confianza definida en la función (por defecto 90%), el coeficiente de variación intra-individuo para el producto de referencia (`CV Reference`), el coeficiente de variación para el producto de experimental (`CV Test`) y la declaración de la bioequivalencia según los criterios de la EMEA y FDA (`BIO.EMEA.AUC`, `BIO.EMEA.CMAX` y `BIO.FDA`) en caso de declarar bioequivalencia retorna 1 en otro caso 0.

7.1.2.6. Ejemplo

```
A <- Cross.Exp.Sim (c(2,1,1,1,2,1,1,1,2),3,51,3)
B <- cbind(A$D,log(A$Y[1,]))
C <- Treat.Effect(B)
```

7.1.2.7. Código

```
Treat.Effect<- function (X,alpha=0.05,ratio=1/4) {

  # 1. Requirements
  colnames(X)[5]<-"Response"
  #install.packages("gregmisc")
  #require("gregmisc")

  P<-Permutations(n= max(c(unique(X$Sequence),unique(X$Period))),r=2);
  colnames(P)<- c("T","R")

  # 2. Difference between T-R in each sequence;

  Diff.TR<- function (s) {
    XA <-X[X$Sequence==s,]
    # To know in what periods is used the Treatment (T)
    Int.Periods<-unique(XA[which(XA$Treatment==2),3])
    # We select only first column because is the "T" Treatment column. Notice, we
    # are subtracting T-R
    for (i in 1:length(Int.Periods)){
      if (i==1) PA<-subset(P,P[,1] == Int.Periods[i])
      else PA<-rbind(PB,subset(P,P[,1] == Int.Periods[i]))
      for (j in 1:nrow(PA)) {
        if (length(which(ls()=="PB"))==0) {
          if (PA[j,2]!=sort(Int.Periods,decreasing = TRUE)[i]) PB<-PA[j,]
        }
        else {if (PA[j,2]!=sort(Int.Periods,decreasing = TRUE)[i]) PB<-
rbind(PB,PA[j,])}
      }
    }
    # Drop with the same Treatment

  Diff.Period<-function(x) {
    r <-XA$Response[which(XA$Period == x[1])]-
      XA$Response[which(XA$Period == x[2])]
    r1<-mean(XA$Response[which(XA$Period == x[1])],na.rm = TRUE)
    r2<-mean(XA$Response[which(XA$Period == x[2])],na.rm = TRUE)
```

```

    return(c(r1,r2,mean(r,na.rm = TRUE),var(r,na.rm = TRUE)*0.5,sum(!is.na(r))))
  }

QA<-cbind(s,matrix(PB,ncol=2),t(apply(matrix(PB,ncol=2),1,Diff.Period)))
colnames(QA)<-c("Sequence","Period T","Period R","Mean T","Mean R","Effect","Var","N")
return(as.data.frame(QA))
}

for (i in sort(unique(X$Sequence))) {
  if (i == min(unique(X$Sequence))) Q<-Diff.TR(1)
  else Q<-rbind(Q,Diff.TR(i))
}

# 3. Output
rownames(Q)<-c(1:nrow(Q))
# N's
n.group<-tapply(Q$N,Q$Sequence,mean)
n.id<-length(unique(X$Id))
n.seq<-length(unique(X$Sequence))
dfr<-n.id-n.seq
# Treatment's effect
diff.TR<-mean(Q$Effect)
# Ratio Effect
ratio.TR<-sum(Q$"Mean T")/sum(Q$"Mean R")
# Variance
var.TR<- mean(Q$Var)*ratio
# Standard Error
se.TR<- sum(1/n.group)* var.TR
#IC
range.TR<-qt(1-(alpha), dfr)*sqrt(se.TR)
ic.TR.L<-diff.TR-range.TR
ic.TR.U<-diff.TR+range.TR

# Within group variance
X1<-subset(X,X$Treatment==1)
X2<-subset(X,X$Treatment==2)
sigWR<-mean(tapply(X1$Response,X1$Id,var, na.rm = TRUE),na.rm = TRUE)
sigWT<-mean(tapply(X2$Response,X2$Id,var, na.rm = TRUE),na.rm = TRUE)
CVR<-100*sqrt(exp(sigWR)-1)
CVT<-100*sqrt(exp(sigWT)-1)

# FDA's approach
Em<-diff.TR^2
Es<-((log(1.25)/0.25)^2)*sigWR
Cm<-max(c(abs(ic.TR.L),abs(ic.TR.U)))^2
Cs<-Es*dfr/qchisq(1-alpha,dfr)
Lm<-(Cm-Em)^2
Ls<-(Cs-Es)^2
CL<-Em-Es+sqrt(Lm+Ls)
BIO.FDA<-0;BIO.EMEA.AUC<-0;BIO.EMEA.CMAX<-0

if (ic.TR.L >= -log(1.25) && ic.TR.U <=log(1.25)) BIO.EMEA.AUC <-1;

if ((CVR < 30 || is.na(CVR)) && ic.TR.L >= -log(1.25) && ic.TR.U <=log(1.25))
  BIO.FDA<-1;

if (!is.na(CVR) && CVR >= 30 && CL<=0 && ratio.TR<=abs(1.25)) BIO.FDA<-1

if ((CVR< 30 || is.na(CVR)) && ic.TR.L >= -log(1.25) && ic.TR.U <=log(1.25))
  BIO.EMEA.CMAX <-1;

if (!is.na(CVR) && CVR >= 30 && CVR <= 50 && ic.TR.L >= (-0.760*sqrt(sigWR)) &&
  ic.TR.U <=(0.760*sqrt(sigWR)) && ratio.TR<=abs(1.25))
  BIO.EMEA.CMAX <-1;

```



```

    if (!is.na(CVR) && CVR > 50 && ic.TR.L >= -0.3590 && ic.TR.U <=0.3590 &&
ratio.TR<=abs(1.25))
      BIO.EMEA.CMAX <-1;

    result<-
list(Q,diff.TR,ratio.TR,var.TR,se.TR,c(ic.TR.L,ic.TR.U),CVR,CVT,BIO.EMEA.AUC,BIO.EMEA.CM
AX,BIO.FDA)

    names(result)<-c("Q","Difference","Ratio","Var","SE","IC","CV
(Reference)","CV
(Test)","BIO.EMEA.AUC","BIO.EMEA.CMAX","BIO.FDA")
    return(result)
}

```

7.2. Resultados de la simulación para un diseño TRR/RTR/RRT

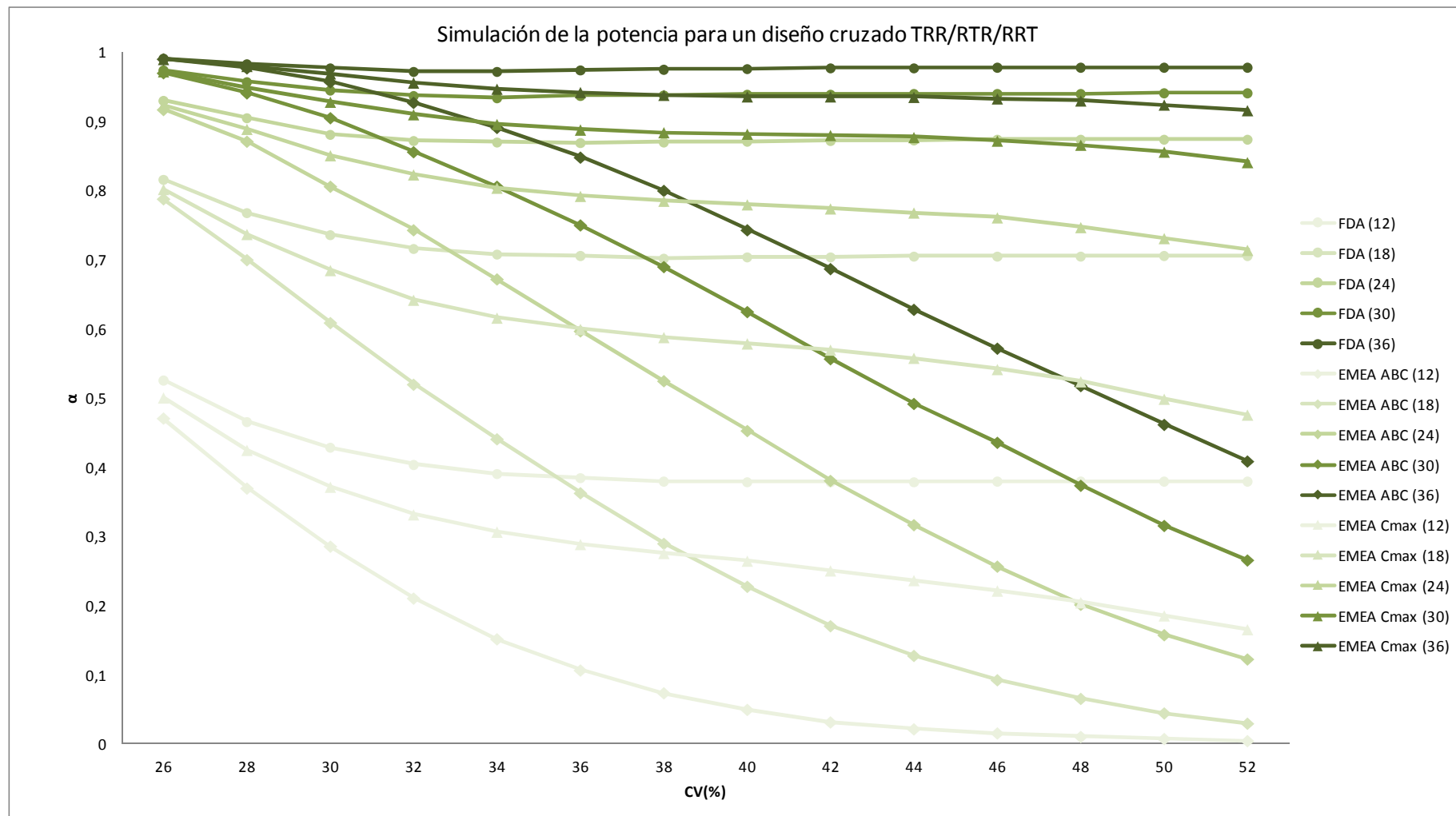


Figura 12 Simulación de la potencia para un diseño TRR/RTR/RRT

7.3. Resultados de la simulación para un diseño TRR/RRT

Tabla 18 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRR/RRT

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,054	0,059	0,057	0,059	0,058	0,062	0,06
			[0,049 ;0,058]	[0,054 ;0,064]	[0,053 ;0,062]	[0,055 ;0,064]	[0,054 ;0,063]	[0,057 ;0,067]	[0,055 ;0,065]
		EMEA ABC	0,042	0,045	0,044	0,045	0,044	0,048	0,047
			[0,038 ;0,046]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
		EMEA Cmax	0,047	0,051	0,048	0,048	0,047	0,051	0,051
			[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,043 ;0,052]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]	[0,047 ;0,055]	[0,046 ;0,055]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,063	0,072	0,072	0,075	0,079	0,083	0,084
			[0,058 ;0,068]	[0,067 ;0,077]	[0,067 ;0,077]	[0,07 ;0,08]	[0,074 ;0,085]	[0,078 ;0,088]	[0,078 ;0,089]
		EMEA ABC	0,04	0,045	0,044	0,045	0,044	0,048	0,047
			[0,037 ;0,044]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
		EMEA Cmax	0,051	0,057	0,053	0,055	0,055	0,057	0,056
			[0,046 ;0,055]	[0,052 ;0,061]	[0,049 ;0,058]	[0,051 ;0,06]	[0,05 ;0,059]	[0,053 ;0,062]	[0,051 ;0,061]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,294$	30	FDA	0,039	0,039	0,038	0,039	0,039	0,041	0,041
			[0,035 ;0,043]	[0,036 ;0,043]	[0,035 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,037 ;0,044]	[0,037 ;0,045]
		EMEA ABC	0,018	0,016	0,014	0,013	0,012	0,01	0,01
			[0,016 ;0,021]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,016]	[0,011 ;0,015]	[0,009 ;0,014]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,012]
		EMEA Cmax	0,029	0,026	0,023	0,022	0,019	0,019	0,019
			[0,025 ;0,032]	[0,023 ;0,029]	[0,02 ;0,026]	[0,019 ;0,024]	[0,016 ;0,021]	[0,016 ;0,022]	[0,016 ;0,021]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,312$	32	FDA	0,037	0,038	0,039	0,039	0,039	0,042	0,043
			[0,033 ;0,041]	[0,035 ;0,042]	[0,035 ;0,043]	[0,035 ;0,043]	[0,035 ;0,043]	[0,038 ;0,045]	[0,039 ;0,047]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		EMEA ABC	0,013	0,009	0,01	0,008	0,007	0,006	0,005
			[0,01 ;0,015]	[0,007 ;0,011]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,01]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]
		EMEA Cmax	0,026	0,022	0,02	0,019	0,016	0,017	0,017
			[0,023 ;0,029]	[0,019 ;0,025]	[0,017 ;0,023]	[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,015 ;0,02]	[0,014 ;0,019]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,330$	34	FDA	0,035	0,038	0,04	0,038	0,04	0,042	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,043]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,008	0,006	0,007	0,004	0,004	0,004	0,003
			[0,006 ;0,01]	[0,004 ;0,007]	[0,005 ;0,009]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]
		EMEA Cmax	0,022	0,02	0,019	0,018	0,016	0,017	0,016
			[0,019 ;0,025]	[0,018 ;0,023]	[0,017 ;0,022]	[0,015 ;0,02]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]
		FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,042	0,044
			[0,031 ;0,038]	[0,035 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,042]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,046]	[0,04 ;0,048]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,350$	36	EMEA ABC	0,005	0,005	0,005	0,003	0,003	0,002	0,002
			[0,004 ;0,006]	[0,003 ;0,006]	[0,004 ;0,007]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,021	0,02	0,018	0,018	0,016	0,016	0,015
			[0,018 ;0,024]	[0,017 ;0,022]	[0,016 ;0,021]	[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,018]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,018]
		FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,003	0,003	0,004	0,002	0,002	0,001	0,001
			[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,002]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,367$	38	EMEA Cmax	0,02	0,019	0,018	0,017	0,015	0,016	0,015
			[0,017 ;0,022]	[0,016 ;0,021]	[0,016 ;0,021]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,018]	[0,013 ;0,018]	[0,013 ;0,017]
		FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,003	0,003	0,004	0,002	0,002	0,001	0,001
			[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,02	0,019	0,018	0,017	0,015	0,016	0,015
			[0,017 ;0,022]	[0,016 ;0,021]	[0,016 ;0,021]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,018]	[0,013 ;0,018]	[0,013 ;0,017]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,385$	40	FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
			[0,031 ;0,039]	[0,035 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,003	0,002	0,001	0,001	0,001
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,018	0,018	0,017	0,016	0,014	0,015	0,014
			[0,015 ;0,021]	[0,015 ;0,02]	[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,017]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,403$	42	FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,031 ;0,038]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001	0	0
			[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,017	0,016	0,016	0,015	0,013	0,014	0,012
			[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,017]	[0,011 ;0,016]	[0,012 ;0,017]	[0,01 ;0,015]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,420$	44	FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,031 ;0,038]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0	0,001	0,001	0,001	0,001	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,015	0,015	0,014	0,014	0,012	0,013	0,012
			[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,017]	[0,012 ;0,016]	[0,011 ;0,016]	[0,01 ;0,014]	[0,011 ;0,015]	[0,009 ;0,014]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,438$	46	FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,031 ;0,038]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0	0,001	0,001	0,001	0,001	0	0
			[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,014	0,013	0,013	0,013	0,011	0,011	0,01
			[0,012 ;0,016]	[0,011 ;0,015]	[0,011 ;0,015]	[0,011 ;0,015]	[0,009 ;0,013]	[0,009 ;0,013]	[0,008 ;0,012]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,455$	48	FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,031 ;0,038]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0	0,001	0,001	0	0,001	0	0
			[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,012	0,012	0,012	0,011	0,009	0,008	0,009
			[0,01 ;0,015]	[0,01 ;0,014]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,013]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,01]	[0,007 ;0,01]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,472$	50	FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,031 ;0,038]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0	0,001	0	0	0	0	0
			[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,011	0,01	0,01	0,009	0,009	0,007	0,006
			[0,009 ;0,013]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,005 ;0,009]	[0,005 ;0,008]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,490$	52	FDA	0,035	0,038	0,04	0,039	0,041	0,043	0,044
			[0,031 ;0,038]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,009	0,008	0,009	0,008	0,007	0,006	0,004
			[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,01]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,01]	[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]

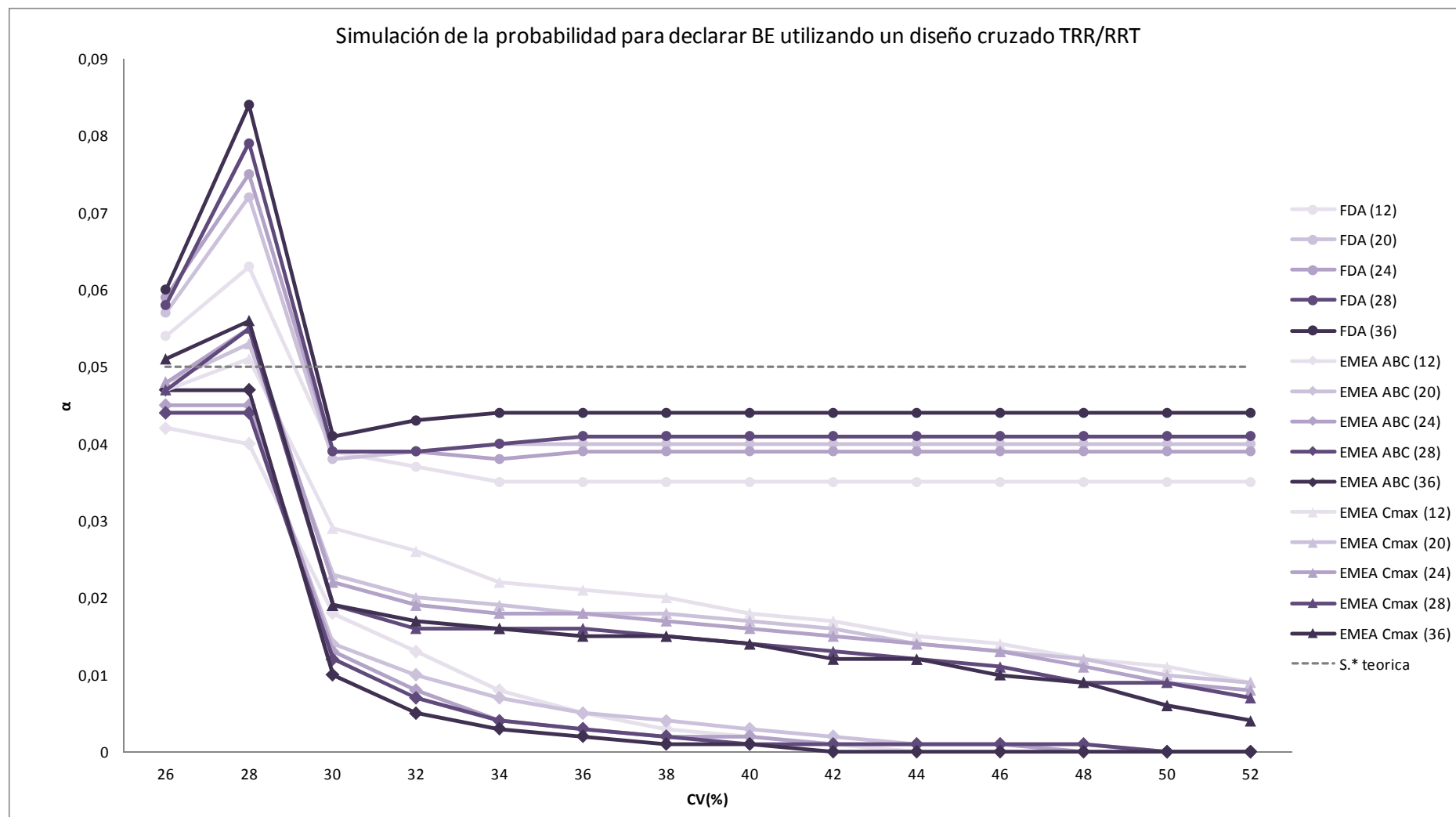


Figura 13 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRR/RRT

Tabla 19 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRR/RTT

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,054	0,059	0,057	0,059	0,058	0,062	0,06
			[0,049 ;0,058]	[0,054 ;0,064]	[0,053 ;0,062]	[0,055 ;0,064]	[0,054 ;0,063]	[0,057 ;0,067]	[0,055 ;0,065]
		EMEA ABC	0,042	0,045	0,044	0,045	0,044	0,048	0,047
			[0,038 ;0,046]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
		EMEA Cmax	0,047	0,051	0,048	0,048	0,047	0,051	0,051
			[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,043 ;0,052]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]	[0,047 ;0,055]	[0,046 ;0,055]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,063	0,072	0,072	0,075	0,079	0,083	0,084
			[0,058 ;0,068]	[0,067 ;0,077]	[0,067 ;0,077]	[0,07 ;0,08]	[0,074 ;0,085]	[0,078 ;0,088]	[0,078 ;0,089]
		EMEA ABC	0,04	0,045	0,044	0,045	0,044	0,048	0,047
			[0,037 ;0,044]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
		EMEA Cmax	0,051	0,057	0,053	0,055	0,055	0,057	0,056
			[0,046 ;0,055]	[0,052 ;0,061]	[0,049 ;0,058]	[0,051 ;0,06]	[0,05 ;0,059]	[0,053 ;0,062]	[0,051 ;0,061]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,294$	30	FDA	0,073	0,088	0,094	0,103	0,108	0,118	0,121
			[0,068 ;0,078]	[0,083 ;0,094]	[0,088 ;0,099]	[0,097 ;0,109]	[0,102 ;0,114]	[0,111 ;0,124]	[0,115 ;0,127]
		EMEA ABC	0,037	0,045	0,044	0,045	0,044	0,048	0,048
			[0,033 ;0,041]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,052]
		EMEA Cmax	0,056	0,064	0,063	0,066	0,067	0,069	0,071
			[0,051 ;0,06]	[0,06 ;0,069]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,07]	[0,062 ;0,072]	[0,064 ;0,074]	[0,066 ;0,076]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,312$	32	FDA	0,07	0,085	0,092	0,103	0,108	0,12	0,122
			[0,065 ;0,076]	[0,079 ;0,09]	[0,086 ;0,097]	[0,097 ;0,109]	[0,102 ;0,114]	[0,114 ;0,126]	[0,116 ;0,128]
		EMEA ABC	0,027	0,031	0,03	0,03	0,029	0,028	0,029
			[0,024 ;0,03]	[0,027 ;0,034]	[0,026 ;0,033]	[0,026 ;0,033]	[0,026 ;0,032]	[0,025 ;0,032]	[0,025 ;0,032]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,330$	34	EMEA Cmax	0,05	0,057	0,056	0,058	0,06	0,06	0,062
			[0,046 ;0,055]	[0,053 ;0,062]	[0,052 ;0,061]	[0,054 ;0,063]	[0,055 ;0,064]	[0,055 ;0,064]	[0,058 ;0,067]
		FDA	0,068	0,083	0,09	0,104	0,108	0,123	0,126
			[0,063 ;0,073]	[0,078 ;0,089]	[0,085 ;0,096]	[0,098 ;0,109]	[0,102 ;0,114]	[0,117 ;0,13]	[0,119 ;0,132]
		EMEA ABC	0,018	0,022	0,02	0,021	0,018	0,017	0,018
			[0,016 ;0,021]	[0,019 ;0,025]	[0,018 ;0,023]	[0,018 ;0,024]	[0,015 ;0,02]	[0,015 ;0,02]	[0,016 ;0,021]
		EMEA Cmax	0,046	0,053	0,052	0,055	0,056	0,056	0,06
			[0,042 ;0,05]	[0,048 ;0,057]	[0,048 ;0,057]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,052 ;0,061]	[0,055 ;0,064]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,350$	36	FDA	0,066	0,083	0,091	0,104	0,109	0,125	0,126
			[0,061 ;0,071]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,098 ;0,11]	[0,103 ;0,115]	[0,119 ;0,131]	[0,12 ;0,133]
		EMEA ABC	0,013	0,015	0,015	0,015	0,013	0,011	0,012
			[0,011 ;0,015]	[0,013 ;0,017]	[0,013 ;0,017]	[0,012 ;0,017]	[0,011 ;0,015]	[0,009 ;0,013]	[0,01 ;0,014]
		EMEA Cmax	0,043	0,05	0,051	0,053	0,055	0,055	0,058
			[0,039 ;0,047]	[0,046 ;0,054]	[0,046 ;0,055]	[0,049 ;0,058]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,054 ;0,063]
		FDA	0,066	0,083	0,091	0,104	0,11	0,126	0,127
			[0,061 ;0,071]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,099 ;0,11]	[0,104 ;0,116]	[0,119 ;0,132]	[0,12 ;0,133]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,367$	38	EMEA ABC	0,008	0,009	0,012	0,011	0,009	0,008	0,007
			[0,006 ;0,01]	[0,007 ;0,011]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,013]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,01]	[0,006 ;0,009]
		EMEA Cmax	0,041	0,048	0,049	0,052	0,053	0,055	0,058
			[0,037 ;0,044]	[0,044 ;0,052]	[0,045 ;0,054]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,05 ;0,059]	[0,054 ;0,063]
		FDA	0,066	0,084	0,091	0,105	0,11	0,126	0,127
			[0,061 ;0,071]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,119 ;0,132]	[0,12 ;0,133]
		EMEA ABC	0,005	0,006	0,009	0,008	0,006	0,006	0,005
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,385$	40	FDA	0,066	0,084	0,091	0,105	0,11	0,126	0,127
			[0,061 ;0,071]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,119 ;0,132]	[0,12 ;0,133]
		EMEA ABC	0,005	0,006	0,009	0,008	0,006	0,006	0,005

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
			[0,004 ;0,006]	[0,004 ;0,008]	[0,007 ;0,01]	[0,006 ;0,01]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]
		EMEA Cmax	0,038	0,046	0,047	0,049	0,052	0,054	0,057
			[0,034 ;0,041]	[0,042 ;0,05]	[0,043 ;0,051]	[0,045 ;0,053]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,052 ;0,061]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,403$	42	FDA	0,066	0,083	0,091	0,105	0,11	0,126	0,127
			[0,061 ;0,07]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,119 ;0,132]	[0,12 ;0,133]
		EMEA ABC	0,003	0,004	0,007	0,005	0,005	0,004	0,004
			[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,005]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,005]
		EMEA Cmax	0,034	0,043	0,044	0,047	0,049	0,05	0,055
			[0,031 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,045 ;0,053]	[0,046 ;0,055]	[0,051 ;0,06]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,420$	44	FDA	0,066	0,083	0,092	0,105	0,11	0,126	0,127
			[0,061 ;0,07]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,119 ;0,132]	[0,12 ;0,134]
		EMEA ABC	0,002	0,003	0,005	0,003	0,004	0,003	0,002
			[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,004 ;0,006]	[0,002 ;0,004]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,005]	[0,001 ;0,003]
		EMEA Cmax	0,032	0,041	0,041	0,043	0,045	0,046	0,052
			[0,028 ;0,035]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,044]	[0,039 ;0,047]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,047 ;0,056]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,438$	46	FDA	0,065	0,084	0,092	0,105	0,11	0,126	0,127
			[0,061 ;0,07]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,119 ;0,132]	[0,12 ;0,134]
		EMEA ABC	0,001	0,002	0,004	0,003	0,003	0,002	0,002
			[0 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,028	0,037	0,038	0,04	0,04	0,042	0,047
			[0,025 ;0,032]	[0,033 ;0,041]	[0,034 ;0,042]	[0,036 ;0,044]	[0,036 ;0,044]	[0,038 ;0,046]	[0,043 ;0,051]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,455$	48	FDA	0,065	0,084	0,092	0,105	0,11	0,126	0,127
			[0,06 ;0,07]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,119 ;0,132]	[0,12 ;0,134]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		EMEA ABC	0,001	0,001	0,003	0,002	0,002	0,002	0,001
			[0 ;0,001]	[0 ;0,002]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,026	0,034	0,035	0,035	0,036	0,038	0,04
			[0,023 ;0,029]	[0,03 ;0,037]	[0,032 ;0,039]	[0,032 ;0,039]	[0,033 ;0,04]	[0,034 ;0,042]	[0,037 ;0,044]
		FDA	0,065	0,084	0,092	0,105	0,11	0,126	0,127
			[0,06 ;0,07]	[0,078 ;0,089]	[0,086 ;0,097]	[0,099 ;0,111]	[0,104 ;0,116]	[0,119 ;0,132]	[0,12 ;0,134]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,472$	50	EMEA ABC	0	0	0,002	0,002	0,002	0,001	0,001
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,002]	[0 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,023	0,03	0,031	0,031	0,031	0,034	0,034
			[0,02 ;0,026]	[0,026 ;0,033]	[0,028 ;0,035]	[0,028 ;0,034]	[0,028 ;0,034]	[0,03 ;0,037]	[0,031 ;0,038]
		FDA	0,076	0,096	0,108	0,122	0,132	0,15	0,153
			[0,07 ;0,081]	[0,09 ;0,101]	[0,102 ;0,114]	[0,115 ;0,128]	[0,125 ;0,138]	[0,143 ;0,156]	[0,146 ;0,16]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,490$	52	EMEA ABC	0	0	0,002	0,002	0,002	0,002	0,001
			[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,023	0,031	0,034	0,035	0,034	0,038	0,038
			[0,02 ;0,026]	[0,027 ;0,034]	[0,03 ;0,037]	[0,031 ;0,038]	[0,03 ;0,037]	[0,034 ;0,041]	[0,034 ;0,041]
		FDA	0,076	0,096	0,108	0,122	0,132	0,15	0,153
			[0,07 ;0,081]	[0,09 ;0,101]	[0,102 ;0,114]	[0,115 ;0,128]	[0,125 ;0,138]	[0,143 ;0,156]	[0,146 ;0,16]
		Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia						

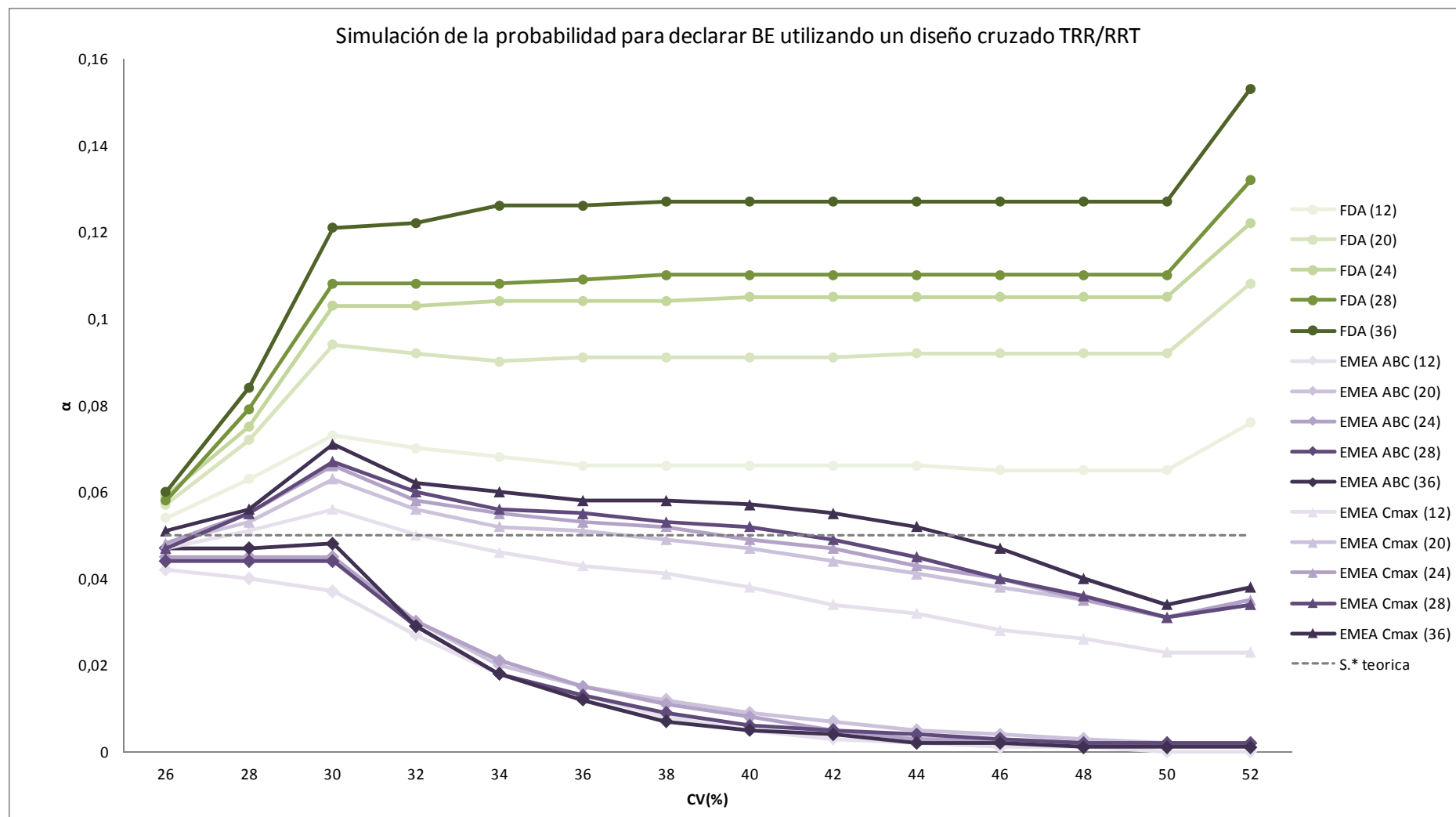


Figura 14 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRR/ RRT

Tabla 20 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRR /RRT

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
26	FDA	0,054	0,059	0,057	0,059	0,058	0,062	0,06
		[0,049 ;0,058]	[0,054 ;0,064]	[0,053 ;0,062]	[0,055 ;0,064]	[0,054 ;0,063]	[0,057 ;0,067]	[0,055 ;0,065]
	EMEA ABC	0,042	0,045	0,044	0,045	0,044	0,048	0,047
		[0,038 ;0,046]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,047	0,051	0,048	0,048	0,047	0,051	0,051
		[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,043 ;0,052]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]	[0,047 ;0,055]	[0,046 ;0,055]
28	FDA	0,063	0,072	0,072	0,075	0,079	0,083	0,084
		[0,058 ;0,068]	[0,067 ;0,077]	[0,067 ;0,077]	[0,07 ;0,08]	[0,074 ;0,085]	[0,078 ;0,088]	[0,078 ;0,089]
	EMEA ABC	0,04	0,045	0,044	0,045	0,044	0,048	0,047
		[0,037 ;0,044]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,051	0,057	0,053	0,055	0,055	0,057	0,056
		[0,046 ;0,055]	[0,052 ;0,061]	[0,049 ;0,058]	[0,051 ;0,06]	[0,05 ;0,059]	[0,053 ;0,062]	[0,051 ;0,061]
30	FDA	0,073	0,088	0,094	0,103	0,108	0,118	0,121
		[0,068 ;0,078]	[0,083 ;0,094]	[0,088 ;0,099]	[0,097 ;0,109]	[0,102 ;0,114]	[0,111 ;0,124]	[0,114 ;0,127]
	EMEA ABC	0,037	0,045	0,044	0,045	0,044	0,048	0,047
		[0,033 ;0,041]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,055	0,064	0,063	0,066	0,067	0,069	0,071
		[0,051 ;0,06]	[0,06 ;0,069]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,07]	[0,062 ;0,072]	[0,064 ;0,074]	[0,066 ;0,076]
32	FDA	0,086	0,108	0,118	0,132	0,146	0,162	0,167
		[0,08 ;0,091]	[0,102 ;0,114]	[0,112 ;0,125]	[0,126 ;0,139]	[0,139 ;0,153]	[0,155 ;0,169]	[0,159 ;0,174]
	EMEA ABC	0,032	0,043	0,044	0,045	0,044	0,048	0,047
		[0,028 ;0,035]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
34	EMEA Cmax	0,062	0,075	0,076	0,081	0,084	0,088	0,091
		[0,058 ;0,067]	[0,07 ;0,08]	[0,071 ;0,081]	[0,076 ;0,086]	[0,079 ;0,09]	[0,082 ;0,093]	[0,086 ;0,097]
	FDA	0,097	0,132	0,148	0,168	0,187	0,208	0,22
		[0,092 ;0,103]	[0,125 ;0,139]	[0,141 ;0,155]	[0,16 ;0,175]	[0,179 ;0,195]	[0,2 ;0,216]	[0,212 ;0,228]
	EMEA ABC	0,027	0,041	0,043	0,045	0,044	0,048	0,047
		[0,024 ;0,03]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,068	0,087	0,092	0,102	0,105	0,115	0,116
		[0,063 ;0,073]	[0,082 ;0,093]	[0,086 ;0,098]	[0,096 ;0,108]	[0,099 ;0,111]	[0,109 ;0,121]	[0,109 ;0,122]
	FDA	0,111	0,154	0,177	0,202	0,232	0,256	0,274
		[0,105 ;0,118]	[0,147 ;0,161]	[0,17 ;0,185]	[0,195 ;0,21]	[0,224 ;0,24]	[0,247 ;0,264]	[0,266 ;0,283]
	EMEA ABC	0,023	0,038	0,042	0,044	0,044	0,048	0,047
		[0,02 ;0,026]	[0,034 ;0,042]	[0,038 ;0,046]	[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
36	EMEA Cmax	0,075	0,1	0,111	0,122	0,13	0,144	0,147
		[0,07 ;0,08]	[0,095 ;0,106]	[0,105 ;0,118]	[0,116 ;0,129]	[0,124 ;0,137]	[0,138 ;0,151]	[0,14 ;0,154]
	FDA	0,124	0,176	0,209	0,238	0,271	0,301	0,325
		[0,118 ;0,131]	[0,169 ;0,184]	[0,201 ;0,217]	[0,23 ;0,247]	[0,262 ;0,28]	[0,292 ;0,31]	[0,316 ;0,334]
	EMEA ABC	0,017	0,034	0,04	0,044	0,044	0,048	0,047
		[0,015 ;0,02]	[0,031 ;0,038]	[0,036 ;0,043]	[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,079	0,114	0,13	0,145	0,16	0,176	0,181
		[0,074 ;0,084]	[0,107 ;0,12]	[0,123 ;0,136]	[0,138 ;0,152]	[0,153 ;0,167]	[0,168 ;0,183]	[0,173 ;0,189]
	FDA	0,139	0,196	0,24	0,273	0,31	0,346	0,372
		[0,132 ;0,146]	[0,189 ;0,204]	[0,232 ;0,249]	[0,265 ;0,282]	[0,301 ;0,319]	[0,336 ;0,355]	[0,363 ;0,382]
	EMEA ABC	0,014	0,029	0,037	0,043	0,044	0,048	0,047
40	FDA	0,139	0,196	0,24	0,273	0,31	0,346	0,372
		[0,132 ;0,146]	[0,189 ;0,204]	[0,232 ;0,249]	[0,265 ;0,282]	[0,301 ;0,319]	[0,336 ;0,355]	[0,363 ;0,382]
	EMEA ABC	0,014	0,029	0,037	0,043	0,044	0,048	0,047

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		[0,011 ;0,016]	[0,025 ;0,032]	[0,033 ;0,041]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,083	0,125	0,146	0,166	0,184	0,204	0,215
		[0,078 ;0,089]	[0,119 ;0,132]	[0,139 ;0,153]	[0,158 ;0,173]	[0,177 ;0,192]	[0,197 ;0,212]	[0,207 ;0,223]
	FDA	0,151	0,219	0,267	0,305	0,348	0,386	0,414
		[0,144 ;0,158]	[0,211 ;0,228]	[0,258 ;0,275]	[0,296 ;0,314]	[0,339 ;0,357]	[0,376 ;0,395]	[0,405 ;0,424]
	EMEA ABC	0,011	0,024	0,034	0,042	0,043	0,048	0,047
42		[0,009 ;0,013]	[0,021 ;0,027]	[0,03 ;0,037]	[0,038 ;0,046]	[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,052]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,087	0,137	0,162	0,187	0,212	0,232	0,249
		[0,082 ;0,093]	[0,13 ;0,143]	[0,154 ;0,169]	[0,18 ;0,195]	[0,204 ;0,22]	[0,224 ;0,241]	[0,24 ;0,257]
	FDA	0,163	0,241	0,292	0,34	0,38	0,424	0,456
		[0,155 ;0,17]	[0,232 ;0,249]	[0,283 ;0,301]	[0,33 ;0,349]	[0,371 ;0,39]	[0,414 ;0,434]	[0,446 ;0,466]
	EMEA ABC	0,008	0,02	0,03	0,039	0,042	0,047	0,047
44		[0,007 ;0,01]	[0,017 ;0,022]	[0,026 ;0,033]	[0,035 ;0,043]	[0,038 ;0,046]	[0,043 ;0,051]	[0,043 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,088	0,143	0,177	0,204	0,231	0,256	0,277
		[0,082 ;0,093]	[0,136 ;0,149]	[0,169 ;0,184]	[0,196 ;0,212]	[0,223 ;0,24]	[0,248 ;0,265]	[0,268 ;0,286]
	FDA	0,174	0,26	0,313	0,368	0,412	0,457	0,496
		[0,167 ;0,182]	[0,251 ;0,268]	[0,304 ;0,322]	[0,358 ;0,377]	[0,402 ;0,422]	[0,447 ;0,466]	[0,486 ;0,506]
	EMEA ABC	0,006	0,014	0,025	0,035	0,04	0,047	0,046
46		[0,004 ;0,008]	[0,012 ;0,016]	[0,022 ;0,028]	[0,031 ;0,038]	[0,036 ;0,044]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,051]
	EMEA Cmax	0,087	0,147	0,185	0,218	0,247	0,278	0,299
		[0,081 ;0,092]	[0,14 ;0,154]	[0,177 ;0,193]	[0,21 ;0,227]	[0,238 ;0,255]	[0,269 ;0,286]	[0,29 ;0,308]
	FDA	0,185	0,275	0,337	0,395	0,441	0,489	0,532
		[0,178 ;0,193]	[0,266 ;0,283]	[0,327 ;0,346]	[0,385 ;0,404]	[0,431 ;0,45]	[0,479 ;0,499]	[0,523 ;0,542]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
	EMEA ABC	0,004	0,01	0,02	0,031	0,038	0,046	0,046
		[0,003 ;0,005]	[0,008 ;0,012]	[0,017 ;0,023]	[0,028 ;0,035]	[0,035 ;0,042]	[0,042 ;0,05]	[0,042 ;0,05]
	EMEA Cmax	0,086	0,15	0,191	0,226	0,256	0,288	0,313
		[0,08 ;0,091]	[0,143 ;0,157]	[0,183 ;0,199]	[0,218 ;0,235]	[0,248 ;0,265]	[0,279 ;0,297]	[0,304 ;0,322]
50	FDA	0,196	0,292	0,361	0,421	0,466	0,518	0,562
		[0,188 ;0,203]	[0,283 ;0,301]	[0,351 ;0,37]	[0,411 ;0,43]	[0,457 ;0,476]	[0,509 ;0,528]	[0,552 ;0,572]
	EMEA ABC	0,002	0,008	0,016	0,027	0,036	0,044	0,046
		[0,001 ;0,003]	[0,006 ;0,009]	[0,014 ;0,018]	[0,023 ;0,03]	[0,032 ;0,04]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,05]
	EMEA Cmax	0,081	0,15	0,193	0,23	0,265	0,297	0,322
		[0,076 ;0,086]	[0,143 ;0,157]	[0,186 ;0,201]	[0,222 ;0,238]	[0,257 ;0,274]	[0,288 ;0,306]	[0,313 ;0,332]
52	FDA	0,205	0,308	0,382	0,445	0,495	0,543	0,59
		[0,197 ;0,213]	[0,299 ;0,317]	[0,372 ;0,391]	[0,435 ;0,455]	[0,485 ;0,504]	[0,534 ;0,553]	[0,58 ;0,6]
	EMEA ABC	0,002	0,006	0,012	0,024	0,032	0,042	0,045
		[0,001 ;0,003]	[0,004 ;0,007]	[0,01 ;0,015]	[0,021 ;0,027]	[0,029 ;0,036]	[0,038 ;0,046]	[0,041 ;0,049]
	EMEA Cmax	0,075	0,146	0,194	0,233	0,267	0,302	0,325
		[0,07 ;0,08]	[0,139 ;0,153]	[0,186 ;0,201]	[0,225 ;0,241]	[0,258 ;0,275]	[0,293 ;0,311]	[0,316 ;0,334]
	Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia						

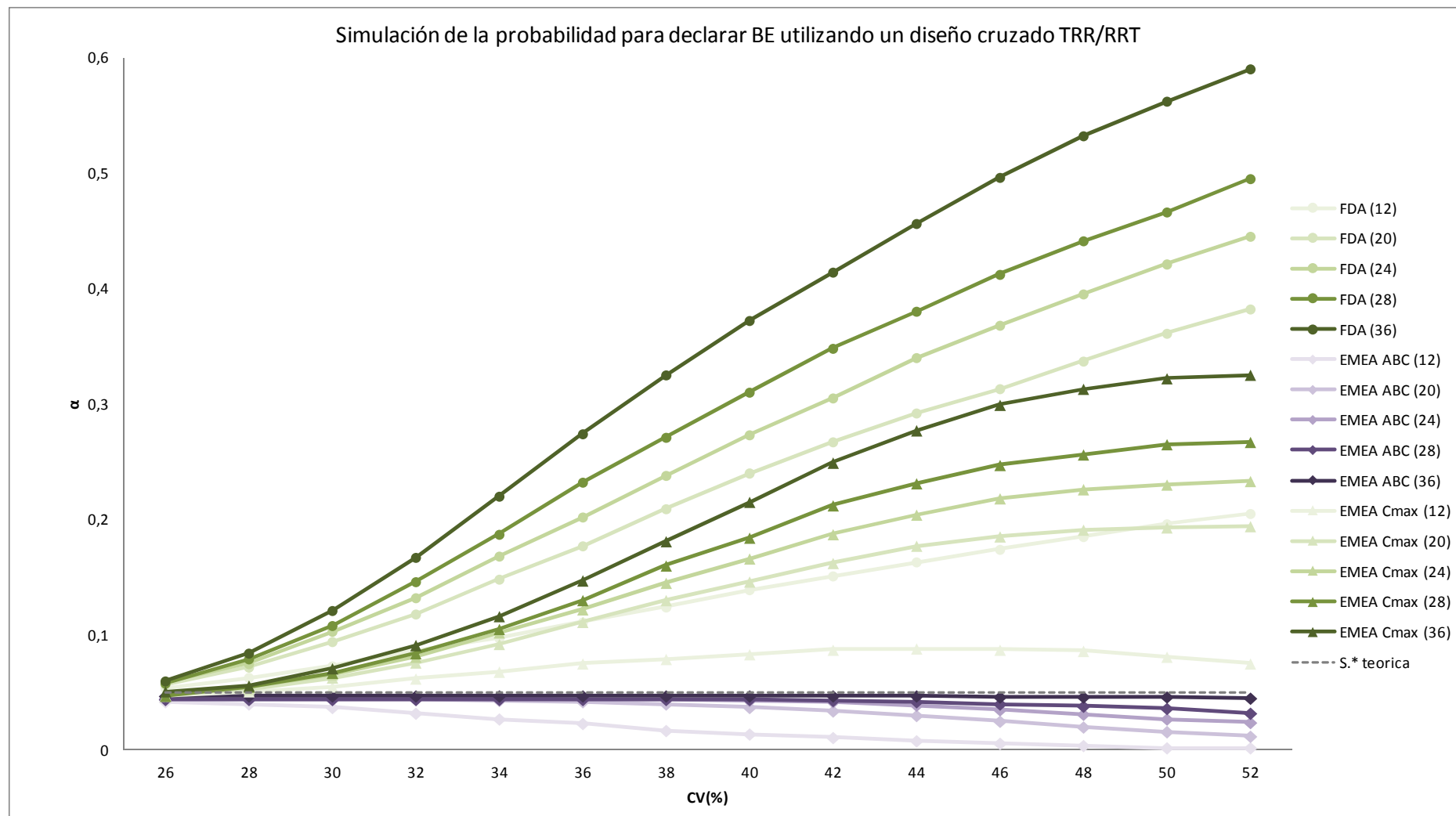


Figura 15 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRR /RRT

Tabla 21 Simulación de la potencia para un diseño TRR/RRT

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
26	FDA	0,548	0,751	0,87	0,933	0,964	0,982	0,991
		[0,538 ;0,558]	[0,743 ;0,76]	[0,863 ;0,876]	[0,928 ;0,938]	[0,96 ;0,968]	[0,98 ;0,985]	[0,989 ;0,993]
	EMEA ABC	0,491	0,715	0,85	0,921	0,959	0,98	0,989
		[0,482 ;0,501]	[0,706 ;0,724]	[0,843 ;0,857]	[0,916 ;0,927]	[0,955 ;0,963]	[0,977 ;0,982]	[0,987 ;0,991]
	EMEA Cmax	0,521	0,734	0,86	0,928	0,961	0,98	0,99
		[0,511 ;0,531]	[0,726 ;0,743]	[0,853 ;0,867]	[0,923 ;0,933]	[0,957 ;0,965]	[0,978 ;0,983]	[0,988 ;0,992]
28	FDA	0,483	0,699	0,835	0,904	0,946	0,972	0,983
		[0,474 ;0,493]	[0,69 ;0,708]	[0,827 ;0,842]	[0,898 ;0,91]	[0,941 ;0,95]	[0,968 ;0,975]	[0,98 ;0,985]
	EMEA ABC	0,38	0,624	0,782	0,87	0,925	0,959	0,977
		[0,37 ;0,39]	[0,615 ;0,634]	[0,774 ;0,79]	[0,863 ;0,876]	[0,92 ;0,93]	[0,956 ;0,963]	[0,974 ;0,98]
	EMEA Cmax	0,438	0,666	0,811	0,888	0,937	0,966	0,98
		[0,429 ;0,448]	[0,657 ;0,675]	[0,803 ;0,818]	[0,882 ;0,894]	[0,933 ;0,942]	[0,962 ;0,969]	[0,977 ;0,982]
30	FDA	0,444	0,663	0,806	0,884	0,931	0,959	0,976
		[0,435 ;0,454]	[0,654 ;0,672]	[0,798 ;0,813]	[0,878 ;0,891]	[0,926 ;0,936]	[0,955 ;0,963]	[0,973 ;0,979]
	EMEA ABC	0,29	0,529	0,706	0,81	0,881	0,926	0,955
		[0,281 ;0,298]	[0,52 ;0,539]	[0,697 ;0,715]	[0,802 ;0,818]	[0,875 ;0,888]	[0,921 ;0,931]	[0,951 ;0,959]
	EMEA Cmax	0,38	0,612	0,764	0,854	0,911	0,947	0,968
		[0,371 ;0,39]	[0,602 ;0,621]	[0,756 ;0,773]	[0,847 ;0,861]	[0,905 ;0,917]	[0,942 ;0,951]	[0,964 ;0,971]
32	FDA	0,42	0,638	0,787	0,873	0,925	0,953	0,971
		[0,41 ;0,429]	[0,628 ;0,647]	[0,779 ;0,795]	[0,867 ;0,88]	[0,92 ;0,93]	[0,949 ;0,957]	[0,968 ;0,974]
	EMEA ABC	0,212	0,431	0,62	0,744	0,828	0,885	0,925
		[0,203 ;0,22]	[0,421 ;0,441]	[0,61 ;0,629]	[0,736 ;0,753]	[0,821 ;0,836]	[0,879 ;0,891]	[0,92 ;0,93]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
34	EMEA Cmax	0,339	0,567	0,726	0,826	0,891	0,93	0,955
		[0,33 ;0,349]	[0,558 ;0,577]	[0,717 ;0,735]	[0,819 ;0,834]	[0,885 ;0,897]	[0,925 ;0,935]	[0,951 ;0,959]
	FDA	0,409	0,625	0,78	0,869	0,921	0,955	0,972
		[0,399 ;0,418]	[0,616 ;0,635]	[0,772 ;0,788]	[0,862 ;0,875]	[0,916 ;0,926]	[0,951 ;0,959]	[0,969 ;0,975]
	EMEA ABC	0,151	0,346	0,535	0,671	0,77	0,838	0,891
		[0,144 ;0,158]	[0,336 ;0,355]	[0,525 ;0,545]	[0,662 ;0,681]	[0,762 ;0,778]	[0,831 ;0,846]	[0,885 ;0,897]
	EMEA Cmax	0,314	0,537	0,7	0,805	0,876	0,92	0,948
		[0,305 ;0,323]	[0,528 ;0,547]	[0,691 ;0,709]	[0,798 ;0,813]	[0,87 ;0,882]	[0,915 ;0,925]	[0,943 ;0,952]
	FDA	0,403	0,622	0,782	0,866	0,92	0,958	0,974
		[0,394 ;0,413]	[0,612 ;0,631]	[0,774 ;0,79]	[0,86 ;0,873]	[0,914 ;0,925]	[0,954 ;0,961]	[0,971 ;0,977]
	EMEA ABC	0,107	0,273	0,457	0,599	0,704	0,783	0,847
		[0,101 ;0,113]	[0,264 ;0,282]	[0,447 ;0,467]	[0,589 ;0,608]	[0,695 ;0,713]	[0,775 ;0,791]	[0,84 ;0,854]
36	EMEA Cmax	0,297	0,518	0,686	0,792	0,864	0,914	0,942
		[0,288 ;0,306]	[0,509 ;0,528]	[0,677 ;0,695]	[0,784 ;0,8]	[0,857 ;0,871]	[0,908 ;0,919]	[0,938 ;0,947]
	FDA	0,399	0,62	0,78	0,871	0,922	0,958	0,975
		[0,389 ;0,408]	[0,611 ;0,63]	[0,772 ;0,789]	[0,864 ;0,877]	[0,917 ;0,928]	[0,954 ;0,962]	[0,972 ;0,978]
	EMEA ABC	0,073	0,209	0,379	0,527	0,638	0,726	0,8
		[0,068 ;0,078]	[0,201 ;0,217]	[0,369 ;0,388]	[0,517 ;0,536]	[0,629 ;0,648]	[0,717 ;0,735]	[0,792 ;0,808]
	EMEA Cmax	0,284	0,506	0,674	0,785	0,858	0,91	0,939
		[0,275 ;0,293]	[0,496 ;0,515]	[0,665 ;0,683]	[0,777 ;0,793]	[0,851 ;0,865]	[0,904 ;0,916]	[0,934 ;0,944]
	FDA	0,398	0,62	0,782	0,871	0,925	0,96	0,976
		[0,388 ;0,408]	[0,611 ;0,63]	[0,774 ;0,79]	[0,865 ;0,878]	[0,92 ;0,93]	[0,956 ;0,964]	[0,973 ;0,979]
	EMEA ABC	0,049	0,155	0,309	0,452	0,57	0,662	0,748
40	FDA	0,398	0,62	0,782	0,871	0,925	0,96	0,976
		[0,388 ;0,408]	[0,611 ;0,63]	[0,774 ;0,79]	[0,865 ;0,878]	[0,92 ;0,93]	[0,956 ;0,964]	[0,973 ;0,979]
40	EMEA ABC	0,049	0,155	0,309	0,452	0,57	0,662	0,748

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		[0,045 ;0,053]	[0,148 ;0,162]	[0,3 ;0,318]	[0,442 ;0,461]	[0,56 ;0,579]	[0,653 ;0,671]	[0,74 ;0,757]
	EMEA Cmax	0,273	0,495	0,666	0,78	0,855	0,908	0,938
		[0,265 ;0,282]	[0,486 ;0,505]	[0,657 ;0,675]	[0,772 ;0,788]	[0,849 ;0,862]	[0,902 ;0,914]	[0,933 ;0,943]
42	FDA	0,397	0,62	0,784	0,873	0,925	0,96	0,976
		[0,387 ;0,406]	[0,61 ;0,629]	[0,776 ;0,792]	[0,867 ;0,88]	[0,92 ;0,93]	[0,957 ;0,964]	[0,973 ;0,979]
	EMEA ABC	0,032	0,113	0,25	0,389	0,501	0,597	0,692
		[0,028 ;0,035]	[0,107 ;0,12]	[0,242 ;0,259]	[0,379 ;0,398]	[0,491 ;0,511]	[0,587 ;0,607]	[0,683 ;0,701]
	EMEA Cmax	0,258	0,484	0,659	0,774	0,852	0,906	0,936
		[0,25 ;0,267]	[0,474 ;0,493]	[0,65 ;0,668]	[0,766 ;0,782]	[0,845 ;0,858]	[0,9 ;0,912]	[0,932 ;0,941]
44	FDA	0,397	0,62	0,784	0,874	0,926	0,961	0,977
		[0,387 ;0,406]	[0,61 ;0,629]	[0,775 ;0,792]	[0,867 ;0,88]	[0,921 ;0,931]	[0,957 ;0,965]	[0,974 ;0,98]
	EMEA ABC	0,019	0,08	0,191	0,322	0,438	0,538	0,637
		[0,017 ;0,022]	[0,074 ;0,085]	[0,184 ;0,199]	[0,313 ;0,331]	[0,429 ;0,448]	[0,528 ;0,548]	[0,627 ;0,646]
	EMEA Cmax	0,242	0,47	0,649	0,768	0,848	0,904	0,936
		[0,234 ;0,251]	[0,461 ;0,48]	[0,64 ;0,658]	[0,76 ;0,776]	[0,84 ;0,855]	[0,898 ;0,91]	[0,931 ;0,94]
46	FDA	0,397	0,62	0,784	0,874	0,926	0,962	0,977
		[0,388 ;0,407]	[0,61 ;0,629]	[0,776 ;0,792]	[0,868 ;0,881]	[0,921 ;0,932]	[0,958 ;0,965]	[0,974 ;0,98]
	EMEA ABC	0,013	0,056	0,142	0,265	0,382	0,479	0,576
		[0,011 ;0,015]	[0,051 ;0,06]	[0,136 ;0,149]	[0,256 ;0,273]	[0,373 ;0,392]	[0,469 ;0,488]	[0,566 ;0,585]
	EMEA Cmax	0,225	0,455	0,635	0,76	0,841	0,901	0,934
		[0,217 ;0,233]	[0,445 ;0,465]	[0,626 ;0,644]	[0,752 ;0,768]	[0,834 ;0,848]	[0,895 ;0,907]	[0,929 ;0,939]
48	FDA	0,397	0,621	0,785	0,875	0,927	0,962	0,977
		[0,387 ;0,407]	[0,611 ;0,631]	[0,777 ;0,793]	[0,868 ;0,881]	[0,922 ;0,932]	[0,958 ;0,965]	[0,974 ;0,98]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
	EMEA ABC	0,008	0,039	0,102	0,213	0,323	0,428	0,521
		[0,006 ;0,01]	[0,035 ;0,043]	[0,096 ;0,108]	[0,205 ;0,221]	[0,314 ;0,332]	[0,418 ;0,437]	[0,511 ;0,531]
	EMEA Cmax	0,207	0,436	0,62	0,748	0,834	0,895	0,931
		[0,199 ;0,215]	[0,426 ;0,446]	[0,61 ;0,629]	[0,739 ;0,757]	[0,827 ;0,841]	[0,889 ;0,901]	[0,926 ;0,936]
	FDA	0,397	0,621	0,785	0,875	0,927	0,962	0,977
		[0,388 ;0,407]	[0,612 ;0,631]	[0,777 ;0,793]	[0,868 ;0,881]	[0,922 ;0,932]	[0,958 ;0,965]	[0,974 ;0,98]
50	EMEA ABC	0,005	0,028	0,074	0,168	0,265	0,374	0,466
		[0,004 ;0,007]	[0,024 ;0,031]	[0,069 ;0,079]	[0,16 ;0,175]	[0,256 ;0,274]	[0,364 ;0,383]	[0,457 ;0,476]
	EMEA Cmax	0,188	0,41	0,602	0,732	0,822	0,885	0,924
		[0,18 ;0,195]	[0,401 ;0,42]	[0,592 ;0,611]	[0,723 ;0,74]	[0,814 ;0,829]	[0,879 ;0,891]	[0,919 ;0,929]
	FDA	0,397	0,621	0,785	0,874	0,927	0,962	0,977
		[0,388 ;0,407]	[0,612 ;0,631]	[0,777 ;0,793]	[0,868 ;0,881]	[0,922 ;0,932]	[0,958 ;0,965]	[0,974 ;0,98]
52	EMEA ABC	0,004	0,018	0,05	0,128	0,216	0,321	0,415
		[0,003 ;0,005]	[0,016 ;0,021]	[0,046 ;0,054]	[0,121 ;0,134]	[0,208 ;0,224]	[0,312 ;0,33]	[0,406 ;0,425]
	EMEA Cmax	0,169	0,381	0,575	0,713	0,804	0,873	0,915
		[0,161 ;0,176]	[0,371 ;0,39]	[0,566 ;0,585]	[0,704 ;0,722]	[0,796 ;0,812]	[0,867 ;0,88]	[0,91 ;0,921]
	FDA	0,397	0,621	0,785	0,874	0,927	0,962	0,977
		[0,388 ;0,407]	[0,612 ;0,631]	[0,777 ;0,793]	[0,868 ;0,881]	[0,922 ;0,932]	[0,958 ;0,965]	[0,974 ;0,98]

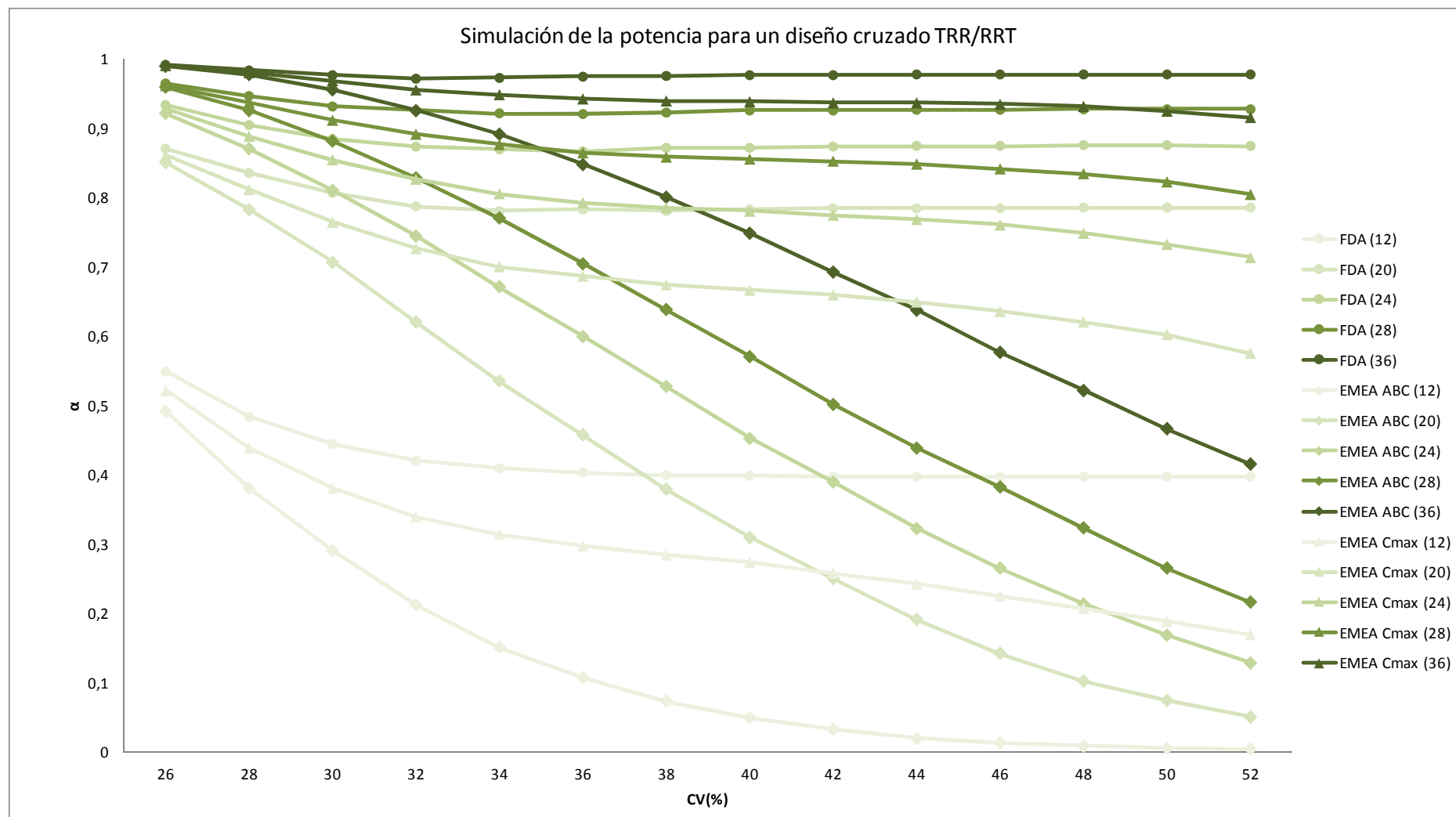


Figura 16 Simulación de la potencia para un diseño TRR/RRT

7.4. Resultados de la simulación para un diseño TRTR/RTTR

Tabla 22 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRTR/RTTR

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,059	0,065	0,067	0,069	0,075	0,07	0,066
			[0,054 ;0,063]	[0,06 ;0,07]	[0,062 ;0,072]	[0,064 ;0,074]	[0,069 ;0,08]	[0,065 ;0,075]	[0,062 ;0,071]
		EMEA ABC	0,044	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
			[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
		EMEA Cmax	0,051	0,055	0,057	0,057	0,058	0,056	0,054
			[0,047 ;0,056]	[0,05 ;0,059]	[0,052 ;0,061]	[0,053 ;0,062]	[0,054 ;0,063]	[0,052 ;0,061]	[0,05 ;0,059]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,072	0,083	0,089	0,092	0,101	0,099	0,097
			[0,067 ;0,077]	[0,077 ;0,088]	[0,083 ;0,094]	[0,087 ;0,098]	[0,095 ;0,107]	[0,093 ;0,105]	[0,091 ;0,102]
		EMEA ABC	0,044	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
			[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
		EMEA Cmax	0,057	0,064	0,064	0,065	0,068	0,065	0,064
			[0,053 ;0,062]	[0,059 ;0,069]	[0,06 ;0,069]	[0,06 ;0,07]	[0,063 ;0,073]	[0,061 ;0,07]	[0,059 ;0,069]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,294$	30	FDA	0,039	0,045	0,043	0,043	0,049	0,045	0,044
			[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,045 ;0,053]	[0,041 ;0,049]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,017	0,016	0,014	0,012	0,011	0,008	0,007
			[0,014 ;0,02]	[0,013 ;0,018]	[0,011 ;0,016]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,013]	[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,008]
		EMEA Cmax	0,027	0,028	0,024	0,024	0,021	0,017	0,016
			[0,024 ;0,03]	[0,025 ;0,031]	[0,021 ;0,027]	[0,021 ;0,027]	[0,018 ;0,024]	[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,018]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,312$	32	FDA	0,037	0,044	0,043	0,044	0,048	0,046	0,046
			[0,034 ;0,041]	[0,04 ;0,048]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,047]	[0,044 ;0,053]	[0,042 ;0,05]	[0,041 ;0,05]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		EMEA ABC	0,012	0,01	0,009	0,006	0,005	0,004	0,003
			[0,01 ;0,014]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,01]	[0,005 ;0,008]	[0,004 ;0,006]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]
		EMEA Cmax	0,024	0,026	0,022	0,021	0,018	0,015	0,013
			[0,021 ;0,027]	[0,023 ;0,029]	[0,019 ;0,024]	[0,018 ;0,024]	[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,017]	[0,011 ;0,015]
		FDA	0,036	0,043	0,043	0,044	0,049	0,047	0,046
			[0,032 ;0,039]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,051]	[0,042 ;0,051]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,330$	34	EMEA ABC	0,008	0,006	0,006	0,004	0,002	0,002	0,002
			[0,006 ;0,009]	[0,004 ;0,007]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,022	0,024	0,02	0,02	0,017	0,014	0,013
			[0,019 ;0,025]	[0,021 ;0,027]	[0,017 ;0,023]	[0,017 ;0,023]	[0,014 ;0,019]	[0,012 ;0,016]	[0,01 ;0,015]
		FDA	0,035	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,031 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,350$	36	EMEA ABC	0,005	0,004	0,004	0,002	0,002	0,001	0
			[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,005]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,02	0,023	0,019	0,019	0,016	0,014	0,012
			[0,017 ;0,023]	[0,02 ;0,026]	[0,016 ;0,022]	[0,016 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,012 ;0,016]	[0,01 ;0,014]
		FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,031 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,367$	38	EMEA ABC	0,004	0,003	0,003	0,002	0,001	0	0
			[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,019	0,022	0,018	0,018	0,016	0,013	0,012
			[0,016 ;0,021]	[0,019 ;0,024]	[0,015 ;0,02]	[0,015 ;0,021]	[0,014 ;0,018]	[0,011 ;0,016]	[0,01 ;0,014]
		FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,031 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,385$	40	FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
			[0,031 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
		EMEA ABC	0,003	0,002	0,001	0,001	0,001	0	0
			[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,017	0,02	0,017	0,017	0,015	0,013	0,011
			[0,015 ;0,02]	[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,018]	[0,011 ;0,015]	[0,009 ;0,013]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,403$	42	FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,031 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
		EMEA ABC	0,002	0,001	0,001	0,001	0	0	0
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,015	0,018	0,015	0,015	0,014	0,012	0,01
			[0,013 ;0,018]	[0,015 ;0,02]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,017]	[0,011 ;0,016]	[0,01 ;0,014]	[0,008 ;0,012]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,420$	44	FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,03 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
		EMEA ABC	0,001	0,001	0	0	0	0	0
			[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,014	0,016	0,013	0,014	0,012	0,01	0,01
			[0,011 ;0,016]	[0,014 ;0,019]	[0,011 ;0,016]	[0,012 ;0,016]	[0,01 ;0,014]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,012]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,438$	46	FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,03 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
		EMEA ABC	0,001	0,001	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0,002]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,012	0,015	0,012	0,012	0,009	0,008	0,007
			[0,01 ;0,014]	[0,013 ;0,018]	[0,01 ;0,014]	[0,01 ;0,014]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,01]	[0,005 ;0,009]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,455$	48	FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,03 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
		EMEA ABC	0,001	0,001	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,011	0,013	0,01	0,01	0,008	0,007	0,005
			[0,009 ;0,013]	[0,011 ;0,015]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,011]	[0,006 ;0,01]	[0,005 ;0,009]	[0,004 ;0,006]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,472$	50	FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,03 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
		EMEA ABC	0,001	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,01	0,011	0,008	0,007	0,006	0,005	0,003
			[0,008 ;0,012]	[0,009 ;0,013]	[0,007 ;0,01]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]	[0,002 ;0,004]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,490$	52	FDA	0,034	0,043	0,043	0,044	0,049	0,048	0,046
			[0,03 ;0,038]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,043 ;0,052]	[0,042 ;0,051]
		EMEA ABC	0	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,008	0,009	0,007	0,005	0,004	0,004	0,002
			[0,007 ;0,01]	[0,007 ;0,011]	[0,005 ;0,009]	[0,004 ;0,006]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]

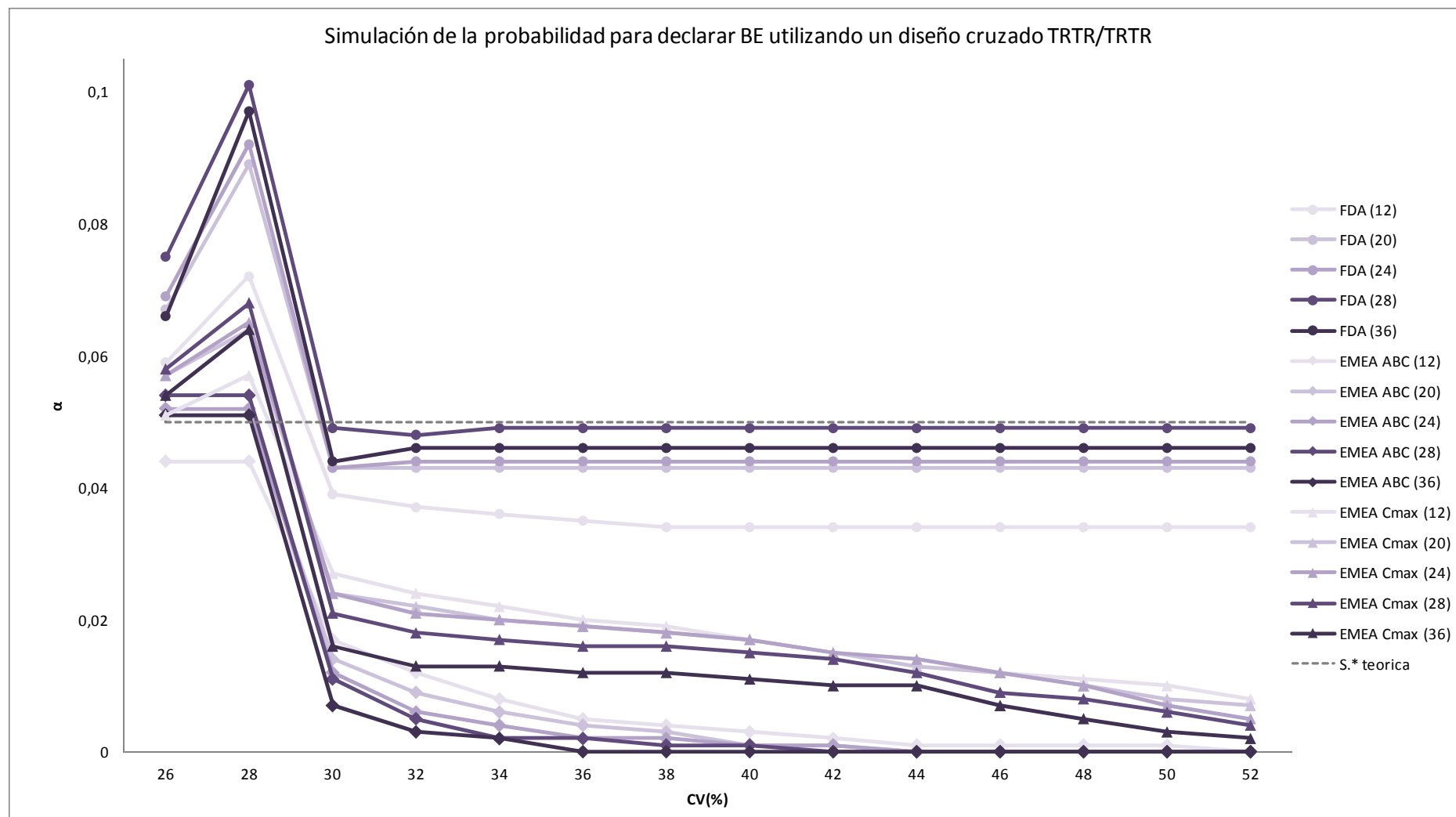


Figura 17 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRTR/TRTR

Tabla 23 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRTR/RTTR

Efecto fomulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,059	0,065	0,067	0,069	0,075	0,07	0,066
			[0,054 ;0,063]	[0,06 ;0,07]	[0,062 ;0,072]	[0,064 ;0,074]	[0,069 ;0,08]	[0,065 ;0,075]	[0,062 ;0,071]
		EMEA ABC	0,044	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
			[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
		EMEA Cmax	0,051	0,055	0,057	0,057	0,058	0,056	0,054
			[0,047 ;0,056]	[0,05 ;0,059]	[0,052 ;0,061]	[0,053 ;0,062]	[0,054 ;0,063]	[0,052 ;0,061]	[0,05 ;0,059]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,072	0,083	0,089	0,092	0,101	0,099	0,097
			[0,067 ;0,077]	[0,077 ;0,088]	[0,083 ;0,094]	[0,087 ;0,098]	[0,095 ;0,107]	[0,093 ;0,105]	[0,091 ;0,102]
		EMEA ABC	0,044	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
			[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
		EMEA Cmax	0,057	0,064	0,064	0,065	0,068	0,065	0,064
			[0,053 ;0,062]	[0,059 ;0,069]	[0,06 ;0,069]	[0,06 ;0,07]	[0,063 ;0,073]	[0,061 ;0,07]	[0,059 ;0,069]
$0,76 \cdot 0,29 = 0,223$	30	FDA	0,089	0,104	0,117	0,127	0,14	0,144	0,147
			[0,084 ;0,095]	[0,098 ;0,11]	[0,111 ;0,123]	[0,121 ;0,134]	[0,134 ;0,147]	[0,137 ;0,151]	[0,14 ;0,154]
		EMEA ABC	0,043	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
			[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,052]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,05 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
		EMEA Cmax	0,066	0,075	0,077	0,08	0,086	0,083	0,081
			[0,062 ;0,071]	[0,07 ;0,08]	[0,072 ;0,083]	[0,075 ;0,085]	[0,081 ;0,092]	[0,077 ;0,088]	[0,075 ;0,086]
$0,76 \cdot 0,312 = 0,237$	32	FDA	0,084	0,101	0,114	0,126	0,139	0,146	0,152
			[0,079 ;0,089]	[0,095 ;0,107]	[0,108 ;0,121]	[0,12 ;0,133]	[0,133 ;0,146]	[0,139 ;0,153]	[0,144 ;0,159]

Efecto fomulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		EMEA ABC	0,03	0,034	0,032	0,036	0,031	0,028	0,027
			[0,027 ;0,034]	[0,031 ;0,038]	[0,028 ;0,035]	[0,033 ;0,04]	[0,028 ;0,035]	[0,025 ;0,032]	[0,024 ;0,031]
		EMEA Cmax	0,058	0,067	0,067	0,071	0,075	0,071	0,07
			[0,054 ;0,063]	[0,062 ;0,072]	[0,062 ;0,072]	[0,066 ;0,076]	[0,07 ;0,08]	[0,066 ;0,076]	[0,065 ;0,074]
		FDA	0,082	0,1	0,116	0,127	0,142	0,15	0,157
			[0,077 ;0,087]	[0,094 ;0,106]	[0,11 ;0,122]	[0,12 ;0,133]	[0,135 ;0,149]	[0,143 ;0,157]	[0,15 ;0,164]
$0,76 \cdot 0,330 = 0,251$	34	EMEA ABC	0,022	0,024	0,022	0,023	0,019	0,016	0,015
			[0,019 ;0,024]	[0,021 ;0,028]	[0,019 ;0,025]	[0,02 ;0,026]	[0,016 ;0,021]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,017]
		EMEA Cmax	0,053	0,063	0,063	0,065	0,071	0,067	0,067
			[0,049 ;0,057]	[0,058 ;0,068]	[0,058 ;0,068]	[0,06 ;0,07]	[0,066 ;0,076]	[0,062 ;0,072]	[0,062 ;0,072]
		FDA	0,082	0,1	0,116	0,128	0,143	0,151	0,159
			[0,077 ;0,087]	[0,094 ;0,106]	[0,11 ;0,122]	[0,122 ;0,135]	[0,136 ;0,15]	[0,144 ;0,158]	[0,152 ;0,166]
$0,76 \cdot 0,350 = 0,266$	36	EMEA ABC	0,016	0,017	0,015	0,014	0,012	0,009	0,009
			[0,014 ;0,019]	[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,017]	[0,01 ;0,014]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]
		EMEA Cmax	0,05	0,06	0,06	0,064	0,069	0,066	0,066
			[0,046 ;0,055]	[0,055 ;0,064]	[0,056 ;0,065]	[0,059 ;0,068]	[0,064 ;0,074]	[0,061 ;0,071]	[0,061 ;0,071]
		FDA	0,081	0,1	0,116	0,128	0,144	0,152	0,159
			[0,076 ;0,087]	[0,095 ;0,106]	[0,11 ;0,123]	[0,122 ;0,135]	[0,137 ;0,15]	[0,145 ;0,159]	[0,152 ;0,166]
$0,76 \cdot 0,367 = 0,279$	38	EMEA ABC	0,012	0,013	0,012	0,009	0,007	0,006	0,004
			[0,01 ;0,015]	[0,01 ;0,015]	[0,009 ;0,014]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]
		EMEA Cmax	0,048	0,057	0,058	0,062	0,068	0,065	0,065
			[0,043 ;0,052]	[0,052 ;0,061]	[0,053 ;0,062]	[0,057 ;0,066]	[0,063 ;0,073]	[0,06 ;0,07]	[0,06 ;0,07]
		FDA	0,081	0,1	0,116	0,128	0,144	0,152	0,159
			[0,076 ;0,087]	[0,095 ;0,106]	[0,11 ;0,123]	[0,122 ;0,135]	[0,137 ;0,15]	[0,145 ;0,159]	[0,152 ;0,166]
$0,76 \cdot 0,385 =$	40	FDA	0,081	0,1	0,117	0,128	0,144	0,152	0,16

Efecto fomulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
0,292			[0,076 ;0,086]	[0,094 ;0,106]	[0,111 ;0,123]	[0,122 ;0,135]	[0,137 ;0,151]	[0,145 ;0,159]	[0,152 ;0,167]
		EMEA ABC	0,009	0,009	0,008	0,006	0,005	0,004	0,003
			[0,008 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,01]	[0,005 ;0,008]	[0,004 ;0,006]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]
		EMEA Cmax	0,045	0,054	0,055	0,06	0,066	0,063	0,063
			[0,041 ;0,049]	[0,049 ;0,058]	[0,051 ;0,06]	[0,055 ;0,064]	[0,061 ;0,071]	[0,058 ;0,068]	[0,059 ;0,068]
0,76 · 0,403 = 0,301	42	FDA	0,081	0,1	0,117	0,129	0,144	0,152	0,16
			[0,076 ;0,086]	[0,094 ;0,106]	[0,111 ;0,123]	[0,122 ;0,135]	[0,137 ;0,151]	[0,145 ;0,159]	[0,153 ;0,167]
		EMEA ABC	0,007	0,006	0,007	0,004	0,003	0,002	0,002
			[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]
		EMEA Cmax	0,042	0,051	0,052	0,057	0,062	0,06	0,06
[0,038 ;0,046]	[0,047 ;0,055]		[0,048 ;0,056]	[0,052 ;0,061]	[0,057 ;0,067]	[0,056 ;0,065]	[0,055 ;0,065]		
0,76 · 0,420 = 0,320	44	FDA	0,081	0,1	0,117	0,129	0,144	0,152	0,16
			[0,076 ;0,086]	[0,095 ;0,106]	[0,111 ;0,123]	[0,122 ;0,135]	[0,138 ;0,151]	[0,145 ;0,159]	[0,153 ;0,167]
		EMEA ABC	0,004	0,005	0,005	0,003	0,002	0,002	0,001
			[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,006]	[0,004 ;0,007]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,038	0,046	0,049	0,052	0,056	0,055	0,056
[0,035 ;0,042]	[0,042 ;0,051]		[0,044 ;0,053]	[0,047 ;0,056]	[0,051 ;0,061]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]		
0,76 · 0,438 = 0,333	46	FDA	0,081	0,1	0,117	0,129	0,144	0,152	0,16
			[0,076 ;0,086]	[0,095 ;0,106]	[0,111 ;0,123]	[0,122 ;0,135]	[0,138 ;0,151]	[0,145 ;0,159]	[0,152 ;0,167]
		EMEA ABC	0,003	0,003	0,004	0,002	0,002	0,001	0,001
			[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,035	0,042	0,043	0,047	0,05	0,049	0,049
[0,031 ;0,038]	[0,038 ;0,046]		[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,054]	[0,044 ;0,053]	[0,045 ;0,053]		

Efecto fomulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$0,76 \cdot 0,455 = 0,346$	48	FDA	0,081	0,1	0,117	0,129	0,144	0,152	0,16
			[0,075 ;0,086]	[0,095 ;0,106]	[0,111 ;0,123]	[0,122 ;0,135]	[0,137 ;0,151]	[0,145 ;0,159]	[0,153 ;0,167]
		EMEA ABC	0,002	0,003	0,003	0,002	0,001	0	0
			[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,031	0,038	0,038	0,041	0,044	0,043	0,042
			[0,027 ;0,034]	[0,034 ;0,041]	[0,034 ;0,042]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,046]
$0,76 \cdot 0,472 = 0,359$	50	FDA	0,081	0,1	0,117	0,129	0,144	0,152	0,16
			[0,075 ;0,086]	[0,095 ;0,106]	[0,111 ;0,123]	[0,122 ;0,135]	[0,137 ;0,151]	[0,145 ;0,159]	[0,153 ;0,167]
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,003	0,002	0,001	0	0
			[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,026	0,032	0,034	0,035	0,036	0,036	0,036
			[0,023 ;0,03]	[0,028 ;0,035]	[0,03 ;0,037]	[0,032 ;0,039]	[0,033 ;0,04]	[0,032 ;0,039]	[0,032 ;0,039]
$0,76 \cdot 0,490 = 0,372$	52	FDA	0,095	0,117	0,137	0,156	0,173	0,186	0,195
			[0,089 ;0,1]	[0,11 ;0,123]	[0,131 ;0,144]	[0,149 ;0,163]	[0,166 ;0,181]	[0,179 ;0,194]	[0,187 ;0,202]
		EMEA ABC	0,001	0,001	0,003	0,002	0,001	0	0
			[0 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,028	0,035	0,037	0,039	0,041	0,04	0,04
			[0,025 ;0,032]	[0,032 ;0,039]	[0,033 ;0,04]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,036 ;0,044]	[0,036 ;0,044]
		Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia						

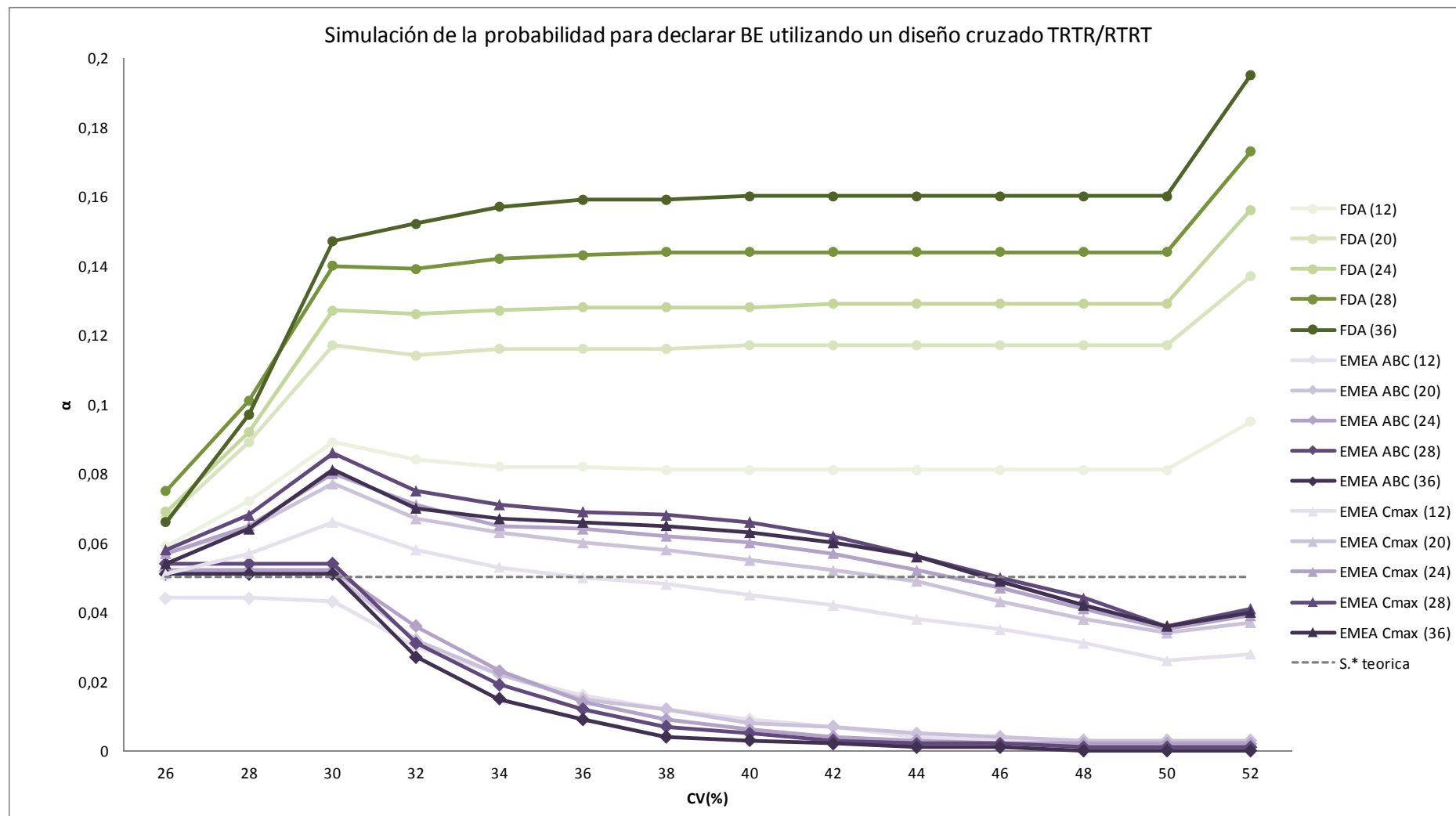


Figura 18 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRTR/RTTR

Tabla 24 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRTR/RTTR

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
26	FDA	0,059	0,065	0,067	0,069	0,075	0,07	0,066
		[0,054 ;0,063]	[0,06 ;0,07]	[0,062 ;0,072]	[0,064 ;0,074]	[0,069 ;0,08]	[0,065 ;0,075]	[0,062 ;0,071]
	EMEA ABC	0,044	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,051	0,055	0,057	0,057	0,058	0,056	0,054
		[0,047 ;0,056]	[0,05 ;0,059]	[0,052 ;0,061]	[0,053 ;0,062]	[0,054 ;0,063]	[0,052 ;0,061]	[0,05 ;0,059]
28	FDA	0,072	0,083	0,089	0,092	0,101	0,099	0,097
		[0,067 ;0,077]	[0,077 ;0,088]	[0,083 ;0,094]	[0,087 ;0,098]	[0,095 ;0,107]	[0,093 ;0,105]	[0,091 ;0,102]
	EMEA ABC	0,044	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,057	0,064	0,064	0,065	0,068	0,065	0,064
		[0,053 ;0,062]	[0,059 ;0,069]	[0,06 ;0,069]	[0,06 ;0,07]	[0,063 ;0,073]	[0,061 ;0,07]	[0,059 ;0,069]
30	FDA	0,089	0,104	0,117	0,127	0,14	0,144	0,147
		[0,084 ;0,095]	[0,098 ;0,11]	[0,111 ;0,123]	[0,12 ;0,133]	[0,133 ;0,147]	[0,137 ;0,151]	[0,14 ;0,154]
	EMEA ABC	0,043	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,066	0,075	0,077	0,08	0,086	0,083	0,081
		[0,062 ;0,071]	[0,07 ;0,08]	[0,072 ;0,083]	[0,074 ;0,085]	[0,081 ;0,092]	[0,077 ;0,088]	[0,075 ;0,086]
32	FDA	0,108	0,131	0,153	0,172	0,192	0,206	0,216
		[0,102 ;0,114]	[0,124 ;0,138]	[0,146 ;0,16]	[0,165 ;0,179]	[0,185 ;0,2]	[0,198 ;0,214]	[0,207 ;0,224]
	EMEA ABC	0,042	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,038 ;0,046]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]

	EMEA Cmax	0,077	0,09	0,099	0,102	0,111	0,11	0,109
		[0,072 ;0,082]	[0,084 ;0,095]	[0,093 ;0,105]	[0,096 ;0,108]	[0,105 ;0,117]	[0,104 ;0,117]	[0,103 ;0,115]
34	FDA	0,13	0,163	0,192	0,223	0,245	0,267	0,283
		[0,123 ;0,136]	[0,156 ;0,17]	[0,184 ;0,199]	[0,215 ;0,231]	[0,236 ;0,253]	[0,258 ;0,275]	[0,274 ;0,292]
	EMEA ABC	0,041	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,037 ;0,045]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,092	0,107	0,122	0,129	0,14	0,147	0,149
		[0,086 ;0,098]	[0,101 ;0,113]	[0,115 ;0,128]	[0,122 ;0,135]	[0,134 ;0,147]	[0,14 ;0,154]	[0,142 ;0,156]
	FDA	0,152	0,196	0,235	0,268	0,299	0,329	0,349
		[0,145 ;0,159]	[0,189 ;0,204]	[0,226 ;0,243]	[0,259 ;0,277]	[0,29 ;0,308]	[0,319 ;0,338]	[0,34 ;0,358]
36	EMEA ABC	0,038	0,047	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,035 ;0,042]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,057]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,106	0,128	0,146	0,162	0,179	0,187	0,193
		[0,1 ;0,112]	[0,121 ;0,134]	[0,139 ;0,153]	[0,154 ;0,169]	[0,171 ;0,186]	[0,179 ;0,194]	[0,185 ;0,201]
38	FDA	0,174	0,228	0,276	0,312	0,354	0,386	0,411
		[0,167 ;0,182]	[0,22 ;0,236]	[0,268 ;0,285]	[0,303 ;0,322]	[0,345 ;0,363]	[0,377 ;0,396]	[0,402 ;0,421]
	EMEA ABC	0,034	0,046	0,051	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,03 ;0,037]	[0,042 ;0,05]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,118	0,149	0,174	0,194	0,215	0,231	0,241
		[0,111 ;0,124]	[0,142 ;0,156]	[0,166 ;0,181]	[0,187 ;0,202]	[0,207 ;0,223]	[0,223 ;0,239]	[0,233 ;0,25]
40	FDA	0,197	0,259	0,314	0,361	0,401	0,439	0,469
		[0,189 ;0,204]	[0,25 ;0,267]	[0,305 ;0,323]	[0,351 ;0,37]	[0,391 ;0,411]	[0,429 ;0,449]	[0,459 ;0,479]
	EMEA ABC	0,029	0,043	0,05	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,026 ;0,032]	[0,039 ;0,047]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,127	0,168	0,198	0,228	0,248	0,273	0,285
		[0,121 ;0,134]	[0,161 ;0,175]	[0,19 ;0,206]	[0,22 ;0,236]	[0,24 ;0,257]	[0,264 ;0,282]	[0,276 ;0,294]

42	FDA	0,217	0,286	0,352	0,402	0,444	0,488	0,522
		[0,209 ;0,225]	[0,278 ;0,295]	[0,343 ;0,361]	[0,392 ;0,411]	[0,434 ;0,454]	[0,478 ;0,497]	[0,512 ;0,532]
	EMEA ABC	0,024	0,042	0,05	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,021 ;0,027]	[0,038 ;0,046]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,137	0,183	0,223	0,255	0,282	0,312	0,327
		[0,13 ;0,144]	[0,176 ;0,191]	[0,215 ;0,231]	[0,246 ;0,263]	[0,273 ;0,291]	[0,303 ;0,321]	[0,318 ;0,336]
44	FDA	0,237	0,316	0,385	0,44	0,483	0,534	0,569
		[0,229 ;0,245]	[0,307 ;0,326]	[0,375 ;0,395]	[0,43 ;0,449]	[0,473 ;0,493]	[0,524 ;0,544]	[0,559 ;0,579]
	EMEA ABC	0,02	0,038	0,049	0,052	0,054	0,053	0,051
		[0,018 ;0,023]	[0,034 ;0,042]	[0,044 ;0,053]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,148	0,198	0,242	0,278	0,314	0,344	0,366
		[0,141 ;0,155]	[0,19 ;0,206]	[0,234 ;0,25]	[0,269 ;0,287]	[0,305 ;0,323]	[0,334 ;0,353]	[0,357 ;0,376]
46	FDA	0,254	0,342	0,418	0,475	0,524	0,573	0,612
		[0,246 ;0,263]	[0,332 ;0,351]	[0,408 ;0,428]	[0,466 ;0,485]	[0,514 ;0,533]	[0,564 ;0,583]	[0,603 ;0,622]
	EMEA ABC	0,016	0,034	0,047	0,051	0,054	0,053	0,051
		[0,013 ;0,018]	[0,031 ;0,038]	[0,042 ;0,051]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,15	0,208	0,255	0,295	0,338	0,372	0,396
		[0,143 ;0,157]	[0,201 ;0,216]	[0,247 ;0,264]	[0,286 ;0,304]	[0,329 ;0,348]	[0,363 ;0,381]	[0,386 ;0,405]
48	FDA	0,274	0,367	0,447	0,507	0,555	0,611	0,653
		[0,265 ;0,282]	[0,358 ;0,377]	[0,437 ;0,456]	[0,497 ;0,517]	[0,545 ;0,564]	[0,602 ;0,621]	[0,644 ;0,662]
	EMEA ABC	0,012	0,029	0,044	0,051	0,054	0,053	0,051
		[0,01 ;0,014]	[0,026 ;0,032]	[0,04 ;0,048]	[0,046 ;0,055]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,152	0,215	0,264	0,308	0,35	0,388	0,415
		[0,145 ;0,159]	[0,207 ;0,223]	[0,255 ;0,273]	[0,299 ;0,317]	[0,34 ;0,359]	[0,379 ;0,398]	[0,405 ;0,425]
50	FDA	0,29	0,389	0,474	0,539	0,586	0,641	0,69
		[0,281 ;0,299]	[0,38 ;0,399]	[0,465 ;0,484]	[0,53 ;0,549]	[0,577 ;0,596]	[0,631 ;0,65]	[0,681 ;0,699]

	EMEA ABC	0,009	0,025	0,042	0,049	0,053	0,053	0,051
		[0,007 ;0,011]	[0,022 ;0,028]	[0,038 ;0,046]	[0,045 ;0,053]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,15	0,218	0,269	0,315	0,359	0,398	0,428
		[0,143 ;0,158]	[0,21 ;0,226]	[0,26 ;0,277]	[0,306 ;0,324]	[0,35 ;0,369]	[0,388 ;0,407]	[0,418 ;0,437]
52	FDA	0,306	0,413	0,5	0,564	0,616	0,672	0,717
		[0,297 ;0,315]	[0,403 ;0,423]	[0,49 ;0,51]	[0,554 ;0,574]	[0,607 ;0,626]	[0,662 ;0,681]	[0,708 ;0,726]
	EMEA ABC	0,007	0,02	0,038	0,048	0,053	0,053	0,051
		[0,005 ;0,008]	[0,017 ;0,023]	[0,035 ;0,042]	[0,044 ;0,053]	[0,048 ;0,057]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]
	EMEA Cmax	0,145	0,22	0,27	0,318	0,361	0,402	0,433
		[0,138 ;0,152]	[0,212 ;0,228]	[0,262 ;0,279]	[0,309 ;0,327]	[0,351 ;0,37]	[0,393 ;0,412]	[0,423 ;0,442]
	Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia						

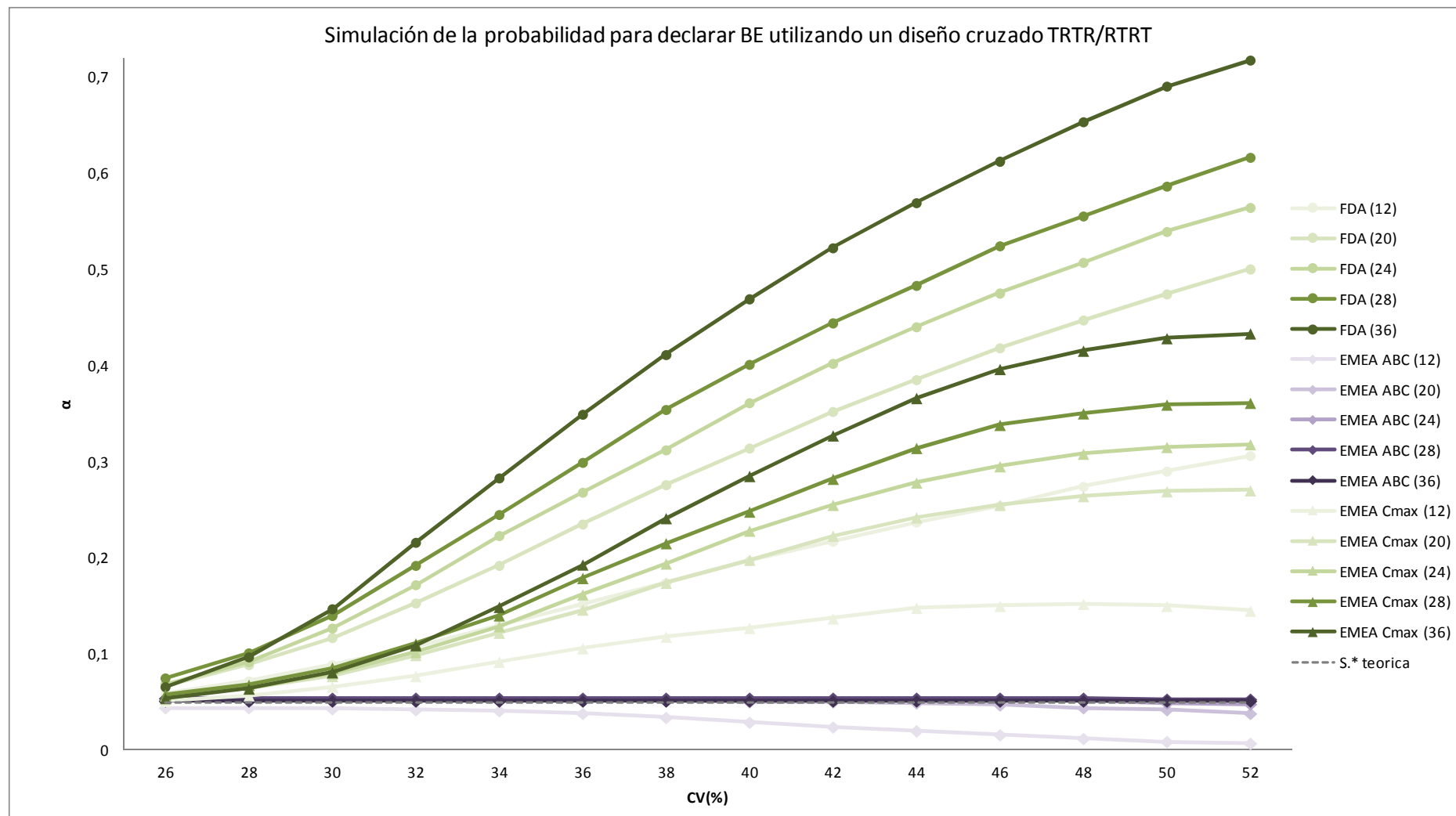


Figura 19 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRTR/RTTR

Tabla 25 Simulación de la potencia para un diseño TRTR/RTRT

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
26	FDA	0,79	0,923	0,967	0,988	0,996	0,999	0,999
		[0,782 ;0,798]	[0,917 ;0,928]	[0,963 ;0,97]	[0,986 ;0,99]	[0,995 ;0,997]	[0,999 ;1]	[0,999 ;1]
	EMEA ABC	0,754	0,906	0,961	0,986	0,995	0,999	0,999
		[0,745 ;0,762]	[0,9 ;0,911]	[0,958 ;0,965]	[0,983 ;0,988]	[0,994 ;0,997]	[0,999 ;1]	[0,999 ;1]
	EMEA Cmax	0,774	0,914	0,965	0,987	0,996	0,999	0,999
		[0,766 ;0,782]	[0,909 ;0,92]	[0,961 ;0,968]	[0,985 ;0,989]	[0,994 ;0,997]	[0,999 ;1]	[0,999 ;1]
28	FDA	0,738	0,891	0,95	0,978	0,993	0,997	0,999
		[0,73 ;0,747]	[0,885 ;0,897]	[0,945 ;0,954]	[0,975 ;0,981]	[0,991 ;0,994]	[0,995 ;0,998]	[0,998 ;1]
	EMEA ABC	0,666	0,85	0,932	0,968	0,988	0,996	0,998
		[0,657 ;0,675]	[0,842 ;0,857]	[0,928 ;0,937]	[0,965 ;0,972]	[0,986 ;0,991]	[0,995 ;0,997]	[0,998 ;0,999]
	EMEA Cmax	0,709	0,874	0,943	0,974	0,991	0,996	0,999
		[0,7 ;0,718]	[0,868 ;0,881]	[0,938 ;0,948]	[0,971 ;0,977]	[0,99 ;0,993]	[0,995 ;0,998]	[0,998 ;0,999]
30	FDA	0,705	0,865	0,933	0,968	0,988	0,994	0,998
		[0,696 ;0,714]	[0,858 ;0,872]	[0,928 ;0,938]	[0,965 ;0,972]	[0,985 ;0,99]	[0,993 ;0,996]	[0,997 ;0,999]
	EMEA ABC	0,58	0,785	0,891	0,943	0,974	0,99	0,995
		[0,57 ;0,589]	[0,777 ;0,793]	[0,885 ;0,897]	[0,939 ;0,948]	[0,971 ;0,977]	[0,988 ;0,992]	[0,994 ;0,997]
	EMEA Cmax	0,66	0,836	0,918	0,96	0,984	0,993	0,997
		[0,651 ;0,67]	[0,829 ;0,844]	[0,913 ;0,924]	[0,956 ;0,963]	[0,982 ;0,987]	[0,992 ;0,995]	[0,996 ;0,998]
32	FDA	0,679	0,848	0,92	0,961	0,983	0,992	0,997
		[0,67 ;0,688]	[0,84 ;0,855]	[0,915 ;0,925]	[0,957 ;0,965]	[0,981 ;0,986]	[0,991 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,492	0,715	0,84	0,91	0,954	0,98	0,991
		[0,482 ;0,502]	[0,706 ;0,724]	[0,833 ;0,847]	[0,904 ;0,916]	[0,95 ;0,958]	[0,977 ;0,983]	[0,989 ;0,993]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
34	EMEA Cmax	0,62	0,805	0,896	0,944	0,976	0,989	0,995
		[0,611 ;0,63]	[0,797 ;0,813]	[0,89 ;0,902]	[0,94 ;0,949]	[0,974 ;0,979]	[0,987 ;0,991]	[0,994 ;0,997]
	FDA	0,661	0,836	0,913	0,958	0,982	0,992	0,996
		[0,652 ;0,67]	[0,829 ;0,844]	[0,908 ;0,919]	[0,954 ;0,962]	[0,979 ;0,984]	[0,99 ;0,993]	[0,995 ;0,997]
	EMEA ABC	0,403	0,644	0,784	0,873	0,927	0,961	0,98
		[0,393 ;0,413]	[0,634 ;0,653]	[0,776 ;0,792]	[0,866 ;0,879]	[0,922 ;0,932]	[0,957 ;0,965]	[0,978 ;0,983]
	EMEA Cmax	0,588	0,782	0,88	0,934	0,97	0,986	0,992
		[0,578 ;0,598]	[0,774 ;0,79]	[0,874 ;0,886]	[0,929 ;0,939]	[0,966 ;0,973]	[0,983 ;0,988]	[0,991 ;0,994]
	FDA	0,651	0,83	0,91	0,956	0,98	0,991	0,996
		[0,641 ;0,66]	[0,822 ;0,837]	[0,905 ;0,916]	[0,953 ;0,96]	[0,978 ;0,983]	[0,989 ;0,993]	[0,995 ;0,997]
	EMEA ABC	0,321	0,563	0,723	0,826	0,888	0,937	0,965
		[0,311 ;0,33]	[0,553 ;0,572]	[0,714 ;0,732]	[0,818 ;0,833]	[0,882 ;0,894]	[0,932 ;0,942]	[0,961 ;0,968]
36	EMEA Cmax	0,564	0,764	0,868	0,926	0,964	0,983	0,99
		[0,554 ;0,573]	[0,755 ;0,772]	[0,861 ;0,874]	[0,92 ;0,931]	[0,96 ;0,968]	[0,981 ;0,986]	[0,988 ;0,992]
	FDA	0,644	0,826	0,909	0,957	0,982	0,99	0,996
		[0,635 ;0,653]	[0,818 ;0,833]	[0,903 ;0,915]	[0,953 ;0,961]	[0,979 ;0,984]	[0,988 ;0,992]	[0,995 ;0,997]
	EMEA ABC	0,248	0,489	0,658	0,773	0,85	0,906	0,945
		[0,24 ;0,257]	[0,479 ;0,499]	[0,649 ;0,667]	[0,764 ;0,781]	[0,843 ;0,857]	[0,901 ;0,912]	[0,94 ;0,949]
	EMEA Cmax	0,545	0,75	0,859	0,921	0,961	0,981	0,989
		[0,535 ;0,554]	[0,742 ;0,758]	[0,852 ;0,865]	[0,916 ;0,926]	[0,957 ;0,965]	[0,978 ;0,983]	[0,987 ;0,991]
	FDA	0,64	0,824	0,91	0,957	0,982	0,992	0,997
		[0,63 ;0,649]	[0,817 ;0,832]	[0,904 ;0,915]	[0,953 ;0,961]	[0,98 ;0,985]	[0,99 ;0,993]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,188	0,412	0,598	0,72	0,804	0,873	0,916

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		[0,18 ;0,196]	[0,403 ;0,422]	[0,588 ;0,607]	[0,711 ;0,729]	[0,796 ;0,812]	[0,867 ;0,88]	[0,911 ;0,922]
	EMEA Cmax	0,53	0,74	0,853	0,918	0,96	0,98	0,988
		[0,52 ;0,54]	[0,731 ;0,748]	[0,846 ;0,86]	[0,913 ;0,923]	[0,956 ;0,964]	[0,977 ;0,983]	[0,986 ;0,99]
42	FDA	0,638	0,825	0,91	0,958	0,982	0,992	0,997
		[0,629 ;0,648]	[0,817 ;0,832]	[0,905 ;0,916]	[0,954 ;0,962]	[0,98 ;0,985]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,137	0,344	0,534	0,659	0,756	0,83	0,885
		[0,131 ;0,144]	[0,335 ;0,354]	[0,525 ;0,544]	[0,65 ;0,668]	[0,747 ;0,764]	[0,823 ;0,838]	[0,878 ;0,891]
	EMEA Cmax	0,515	0,73	0,848	0,915	0,959	0,979	0,988
		[0,506 ;0,525]	[0,722 ;0,739]	[0,841 ;0,855]	[0,909 ;0,92]	[0,955 ;0,963]	[0,977 ;0,982]	[0,986 ;0,99]
44	FDA	0,638	0,824	0,912	0,958	0,982	0,992	0,997
		[0,628 ;0,647]	[0,817 ;0,832]	[0,907 ;0,918]	[0,954 ;0,962]	[0,98 ;0,985]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,1	0,281	0,472	0,601	0,707	0,787	0,85
		[0,094 ;0,105]	[0,272 ;0,29]	[0,462 ;0,481]	[0,591 ;0,61]	[0,698 ;0,716]	[0,779 ;0,795]	[0,843 ;0,857]
	EMEA Cmax	0,503	0,722	0,844	0,912	0,957	0,979	0,988
		[0,493 ;0,512]	[0,714 ;0,731]	[0,837 ;0,851]	[0,906 ;0,918]	[0,953 ;0,961]	[0,976 ;0,982]	[0,986 ;0,99]
46	FDA	0,636	0,824	0,912	0,958	0,982	0,992	0,997
		[0,627 ;0,646]	[0,817 ;0,832]	[0,906 ;0,917]	[0,954 ;0,962]	[0,98 ;0,985]	[0,991 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,07	0,226	0,414	0,546	0,658	0,746	0,812
		[0,065 ;0,075]	[0,217 ;0,234]	[0,405 ;0,424]	[0,536 ;0,556]	[0,649 ;0,667]	[0,738 ;0,755]	[0,804 ;0,819]
	EMEA Cmax	0,486	0,711	0,839	0,907	0,955	0,978	0,988
		[0,476 ;0,496]	[0,702 ;0,72]	[0,832 ;0,846]	[0,902 ;0,913]	[0,951 ;0,959]	[0,976 ;0,981]	[0,986 ;0,99]
48	FDA	0,636	0,824	0,912	0,958	0,982	0,992	0,997
		[0,626 ;0,645]	[0,817 ;0,832]	[0,906 ;0,917]	[0,954 ;0,962]	[0,98 ;0,985]	[0,991 ;0,994]	[0,996 ;0,998]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
	EMEA ABC	0,049	0,174	0,355	0,492	0,609	0,702	0,771
		[0,045 ;0,053]	[0,167 ;0,181]	[0,346 ;0,365]	[0,482 ;0,501]	[0,6 ;0,619]	[0,693 ;0,711]	[0,762 ;0,779]
	EMEA Cmax	0,464	0,695	0,831	0,903	0,952	0,978	0,987
		[0,455 ;0,474]	[0,686 ;0,704]	[0,824 ;0,838]	[0,897 ;0,909]	[0,948 ;0,957]	[0,975 ;0,981]	[0,985 ;0,99]
	FDA	0,636	0,824	0,912	0,958	0,983	0,992	0,997
		[0,626 ;0,645]	[0,817 ;0,832]	[0,906 ;0,918]	[0,954 ;0,962]	[0,98 ;0,985]	[0,991 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
50	EMEA ABC	0,032	0,134	0,301	0,442	0,558	0,654	0,729
		[0,029 ;0,036]	[0,127 ;0,141]	[0,292 ;0,31]	[0,432 ;0,452]	[0,548 ;0,567]	[0,644 ;0,663]	[0,72 ;0,738]
	EMEA Cmax	0,442	0,679	0,819	0,896	0,947	0,976	0,986
		[0,432 ;0,451]	[0,67 ;0,688]	[0,812 ;0,827]	[0,89 ;0,901]	[0,943 ;0,952]	[0,973 ;0,979]	[0,984 ;0,989]
	FDA	0,636	0,824	0,912	0,959	0,983	0,992	0,997
		[0,627 ;0,646]	[0,817 ;0,832]	[0,907 ;0,918]	[0,955 ;0,963]	[0,98 ;0,985]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
52	EMEA ABC	0,021	0,099	0,25	0,387	0,504	0,606	0,689
		[0,019 ;0,024]	[0,093 ;0,105]	[0,242 ;0,259]	[0,377 ;0,396]	[0,495 ;0,514]	[0,596 ;0,615]	[0,68 ;0,698]
	EMEA Cmax	0,415	0,658	0,803	0,887	0,94	0,973	0,985
		[0,406 ;0,425]	[0,649 ;0,668]	[0,795 ;0,811]	[0,881 ;0,894]	[0,936 ;0,945]	[0,97 ;0,976]	[0,983 ;0,987]
	FDA	0,636	0,824	0,912	0,959	0,983	0,992	0,997
		[0,627 ;0,646]	[0,817 ;0,832]	[0,907 ;0,918]	[0,955 ;0,963]	[0,98 ;0,985]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]

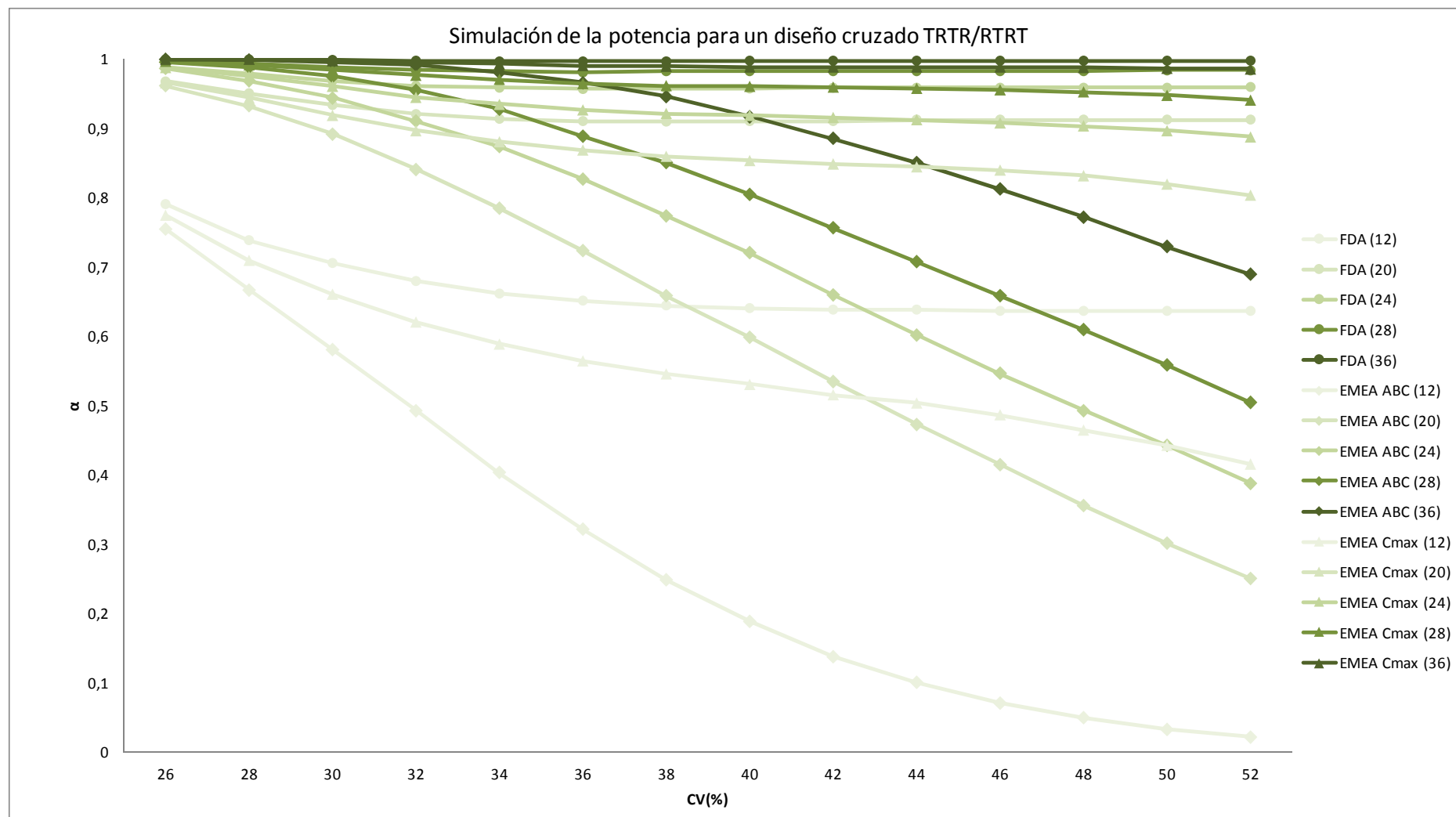


Figura 20 Simulación de la potencia para un diseño TRTR/RTTR

7.5. Resultados de la simulación para un diseño TRTR/RTTR/TTRR

Tabla 26 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRTR/RTTR/TTRR

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,058	0,063	0,066	0,065	0,068	0,069	0,067	0,069	0,067
			[0,054 ;0,063]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,07]	[0,06 ;0,07]	[0,063 ;0,073]	[0,064 ;0,074]	[0,062 ;0,071]	[0,064 ;0,074]	[0,062 ;0,072]
		EMEA ABC	0,044	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
			[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
		EMEA Cmax	0,05	0,05	0,055	0,055	0,056	0,055	0,054	0,055	0,053
			[0,045 ;0,054]	[0,046 ;0,054]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,051 ;0,06]	[0,05 ;0,059]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,049 ;0,058]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,07	0,076	0,084	0,087	0,09	0,095	0,096	0,098	0,1
			[0,065 ;0,075]	[0,071 ;0,082]	[0,078 ;0,089]	[0,081 ;0,092]	[0,085 ;0,096]	[0,089 ;0,101]	[0,09 ;0,101]	[0,092 ;0,104]	[0,094 ;0,105]
		EMEA ABC	0,044	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
			[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
		EMEA Cmax	0,057	0,06	0,062	0,062	0,065	0,064	0,063	0,065	0,062
			[0,052 ;0,061]	[0,055 ;0,065]	[0,058 ;0,067]	[0,058 ;0,067]	[0,06 ;0,07]	[0,059 ;0,069]	[0,058 ;0,067]	[0,06 ;0,07]	[0,057 ;0,066]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,294$	30	FDA	0,04	0,042	0,044	0,042	0,043	0,046	0,043	0,043	0,042
			[0,036 ;0,044]	[0,038 ;0,045]	[0,04 ;0,047]	[0,038 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,042 ;0,05]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,047]	[0,039 ;0,046]
		EMEA ABC	0,018	0,014	0,015	0,013	0,011	0,012	0,01	0,01	0,009
			[0,015 ;0,021]	[0,012 ;0,016]	[0,012 ;0,017]	[0,011 ;0,016]	[0,009 ;0,013]	[0,01 ;0,014]	[0,008 ;0,012]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,011]
		EMEA Cmax	0,028	0,025	0,028	0,023	0,021	0,023	0,019	0,019	0,018
			[0,025 ;0,032]	[0,022 ;0,028]	[0,025 ;0,031]	[0,02 ;0,026]	[0,018 ;0,024]	[0,02 ;0,026]	[0,016 ;0,021]	[0,017 ;0,022]	[0,016 ;0,021]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,312$	32	FDA	0,037	0,041	0,042	0,041	0,044	0,046	0,043	0,044	0,043
			[0,033 ;0,04]	[0,037 ;0,045]	[0,038 ;0,046]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,05]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,049]	[0,039 ;0,047]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
		EMEA ABC	0,012	0,01	0,009	0,008	0,006	0,006	0,005	0,005	0,005
			[0,01 ;0,014]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,009]	[0,004 ;0,007]	[0,005 ;0,008]	[0,004 ;0,006]	[0,004 ;0,006]	[0,004 ;0,007]
		EMEA Cmax	0,024	0,022	0,025	0,02	0,018	0,019	0,016	0,017	0,016
			[0,021 ;0,027]	[0,019 ;0,025]	[0,022 ;0,028]	[0,017 ;0,023]	[0,016 ;0,021]	[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]	[0,014 ;0,019]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,330$	34	FDA	0,036	0,04	0,041	0,041	0,043	0,046	0,044	0,045	0,043
			[0,032 ;0,04]	[0,036 ;0,044]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,039 ;0,047]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,039 ;0,047]
		EMEA ABC	0,008	0,007	0,006	0,005	0,003	0,004	0,002	0,002	0,002
			[0,006 ;0,01]	[0,005 ;0,009]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]
		EMEA Cmax	0,022	0,021	0,023	0,019	0,017	0,019	0,015	0,016	0,015
			[0,02 ;0,025]	[0,018 ;0,023]	[0,02 ;0,026]	[0,017 ;0,022]	[0,015 ;0,02]	[0,016 ;0,021]	[0,013 ;0,017]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,017]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,350$	36	FDA	0,035	0,04	0,041	0,041	0,044	0,047	0,044	0,046	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,036 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,006	0,004	0,004	0,002	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001
			[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,001]	[0 ;0,002]	[0 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,022	0,019	0,022	0,018	0,017	0,018	0,015	0,016	0,015
			[0,019 ;0,024]	[0,017 ;0,022]	[0,019 ;0,024]	[0,016 ;0,021]	[0,014 ;0,019]	[0,016 ;0,021]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,017]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,367$	38	FDA	0,035	0,039	0,041	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,044]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,047]	[0,043 ;0,051]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,003	0,003	0,002	0,002	0,001	0,001	0	0,001	0,001
			[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,02	0,018	0,021	0,018	0,016	0,018	0,014	0,016	0,014
			[0,018 ;0,023]	[0,016 ;0,021]	[0,018 ;0,024]	[0,015 ;0,02]	[0,014 ;0,019]	[0,015 ;0,02]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,017]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,385$	40	FDA	0,035	0,039	0,041	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
			[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001	0	0	0
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
		EMEA Cmax	0,019	0,017	0,019	0,016	0,016	0,017	0,014	0,015	0,014
			[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,016 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,018]	[0,014 ;0,019]	[0,011 ;0,016]	[0,012 ;0,017]	[0,012 ;0,016]
		FDA	0,035	0,039	0,04	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,403$	42		[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,044]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001	0	0	0	0
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,018	0,015	0,018	0,015	0,015	0,015	0,012	0,013	0,012
			[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,017]	[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,018]	[0,01 ;0,015]	[0,011 ;0,016]	[0,01 ;0,015]
		FDA	0,035	0,039	0,041	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,420$	44		[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,001	0,001	0,001	0	0	0	0	0	0
			[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,016	0,014	0,016	0,014	0,013	0,014	0,012	0,012	0,011
			[0,014 ;0,019]	[0,011 ;0,016]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,016]	[0,011 ;0,016]	[0,011 ;0,016]	[0,009 ;0,014]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,013]
		FDA	0,035	0,039	0,041	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,438$	46		[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,001	0,001	0	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,014	0,011	0,013	0,012	0,011	0,012	0,009	0,01	0,009
			[0,012 ;0,016]	[0,009 ;0,013]	[0,011 ;0,015]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,013]	[0,01 ;0,014]	[0,007 ;0,011]	[0,008 ;0,011]	[0,007 ;0,011]
		FDA	0,035	0,039	0,041	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,455$	48	FDA	0,035	0,039	0,041	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,001	0	0	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,012	0,01	0,011	0,01	0,009	0,009	0,007	0,008	0,007
			[0,01 ;0,015]	[0,008 ;0,012]	[0,009 ;0,013]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,005 ;0,009]	[0,006 ;0,01]	[0,005 ;0,009]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,472$	50	FDA	0,035	0,039	0,041	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,011	0,009	0,009	0,009	0,007	0,008	0,006	0,006	0,006
			[0,009 ;0,013]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,005 ;0,009]	[0,006 ;0,01]	[0,004 ;0,007]	[0,005 ;0,008]	[0,004 ;0,007]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,490$	52	FDA	0,035	0,039	0,041	0,041	0,044	0,047	0,045	0,046	0,044
			[0,032 ;0,039]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
		EMEA Cmax	0,01	0,007	0,007	0,007	0,005	0,006	0,005	0,004	0,004
			[0,008 ;0,012]	[0,006 ;0,009]	[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,009]	[0,004 ;0,007]	[0,005 ;0,008]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,006]

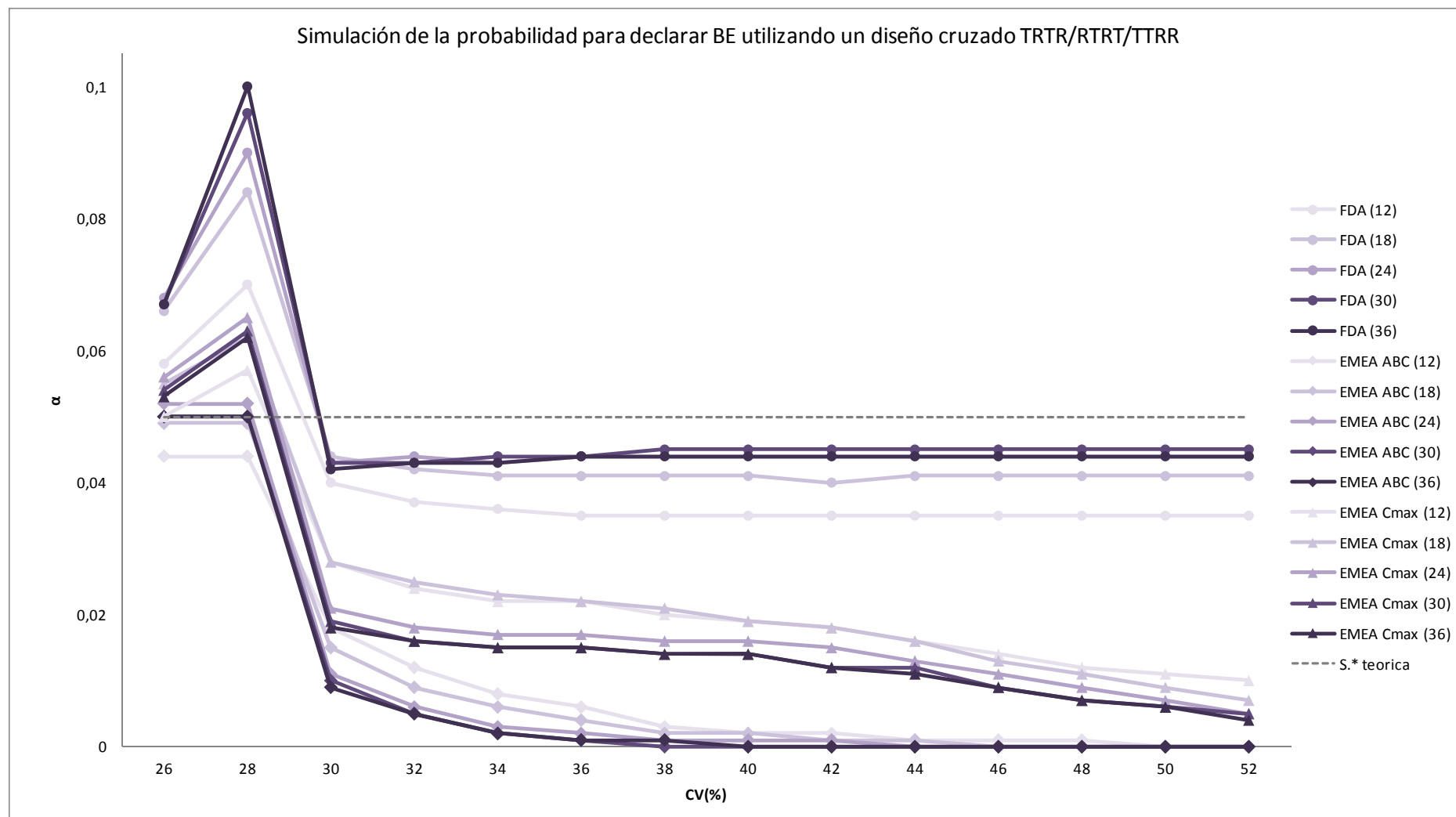


Figura 21 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRTR/RTTR/TTRR

Tabla 27 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRTR/RTTR/TTRR

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,058	0,063	0,066	0,065	0,068	0,069	0,067	0,069	0,067
			[0,054 ;0,063]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,07]	[0,06 ;0,07]	[0,063 ;0,073]	[0,064 ;0,074]	[0,062 ;0,071]	[0,064 ;0,074]	[0,062 ;0,072]
		EMEA ABC	0,044	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
			[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
		EMEA Cmax	0,05	0,05	0,055	0,055	0,056	0,055	0,054	0,055	0,053
			[0,045 ;0,054]	[0,046 ;0,054]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,051 ;0,06]	[0,05 ;0,059]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,049 ;0,058]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,07	0,076	0,084	0,087	0,09	0,095	0,096	0,098	0,1
			[0,065 ;0,075]	[0,071 ;0,082]	[0,078 ;0,089]	[0,081 ;0,092]	[0,085 ;0,096]	[0,089 ;0,101]	[0,09 ;0,101]	[0,092 ;0,104]	[0,094 ;0,105]
		EMEA ABC	0,044	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
			[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
		EMEA Cmax	0,057	0,06	0,062	0,062	0,065	0,064	0,063	0,065	0,062
			[0,052 ;0,061]	[0,055 ;0,065]	[0,058 ;0,067]	[0,058 ;0,067]	[0,06 ;0,07]	[0,059 ;0,069]	[0,058 ;0,067]	[0,06 ;0,07]	[0,057 ;0,066]
$0,76 \cdot 0,29$ $= 0,223$	30	FDA	0,089	0,097	0,109	0,116	0,124	0,134	0,138	0,146	0,151
			[0,084 ;0,095]	[0,091 ;0,103]	[0,103 ;0,115]	[0,109 ;0,122]	[0,118 ;0,13]	[0,128 ;0,141]	[0,131 ;0,144]	[0,139 ;0,152]	[0,144 ;0,158]
		EMEA ABC	0,044	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
			[0,04 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
		EMEA Cmax	0,066	0,071	0,075	0,076	0,078	0,081	0,079	0,082	0,082
			[0,062 ;0,071]	[0,066 ;0,076]	[0,07 ;0,08]	[0,071 ;0,082]	[0,073 ;0,084]	[0,076 ;0,087]	[0,074 ;0,084]	[0,077 ;0,087]	[0,077 ;0,088]
$0,76 \cdot 0,312 =$ $0,237$	32	FDA	0,085	0,094	0,105	0,113	0,122	0,133	0,139	0,148	0,157
			[0,08 ;0,091]	[0,089 ;0,1]	[0,099 ;0,111]	[0,107 ;0,12]	[0,116 ;0,129]	[0,126 ;0,14]	[0,132 ;0,145]	[0,141 ;0,155]	[0,15 ;0,164]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
		EMEA ABC	0,032	0,03	0,034	0,033	0,032	0,032	0,03	0,031	0,029
			[0,028 ;0,035]	[0,027 ;0,034]	[0,03 ;0,037]	[0,029 ;0,036]	[0,029 ;0,035]	[0,029 ;0,036]	[0,026 ;0,033]	[0,028 ;0,035]	[0,026 ;0,033]
		EMEA Cmax	0,06	0,064	0,068	0,068	0,068	0,072	0,068	0,072	0,073
			[0,055 ;0,065]	[0,059 ;0,069]	[0,063 ;0,072]	[0,063 ;0,073]	[0,063 ;0,073]	[0,067 ;0,077]	[0,063 ;0,073]	[0,067 ;0,077]	[0,068 ;0,078]
		FDA	0,084	0,093	0,105	0,112	0,123	0,134	0,14	0,15	0,161
			[0,079 ;0,09]	[0,087 ;0,099]	[0,099 ;0,111]	[0,106 ;0,118]	[0,117 ;0,13]	[0,127 ;0,14]	[0,133 ;0,147]	[0,143 ;0,157]	[0,154 ;0,168]
$0,76 \cdot 0,330 = 0,251$	34	EMEA ABC	0,024	0,02	0,024	0,022	0,02	0,021	0,018	0,018	0,018
			[0,021 ;0,027]	[0,017 ;0,022]	[0,021 ;0,027]	[0,019 ;0,025]	[0,017 ;0,023]	[0,018 ;0,023]	[0,015 ;0,02]	[0,015 ;0,02]	[0,015 ;0,02]
		EMEA Cmax	0,056	0,059	0,064	0,063	0,064	0,068	0,065	0,068	0,069
			[0,052 ;0,061]	[0,054 ;0,064]	[0,059 ;0,068]	[0,059 ;0,068]	[0,059 ;0,068]	[0,063 ;0,073]	[0,06 ;0,07]	[0,063 ;0,073]	[0,064 ;0,074]
		FDA	0,083	0,092	0,104	0,112	0,124	0,134	0,142	0,152	0,162
			[0,078 ;0,088]	[0,087 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,106 ;0,118]	[0,118 ;0,131]	[0,128 ;0,141]	[0,135 ;0,149]	[0,145 ;0,159]	[0,155 ;0,169]
$0,76 \cdot 0,350 = 0,266$	36	EMEA ABC	0,018	0,015	0,016	0,015	0,013	0,014	0,011	0,011	0,01
			[0,015 ;0,021]	[0,012 ;0,017]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,017]	[0,011 ;0,015]	[0,012 ;0,016]	[0,009 ;0,013]	[0,009 ;0,013]	[0,009 ;0,012]
		EMEA Cmax	0,053	0,056	0,061	0,061	0,061	0,066	0,064	0,067	0,068
			[0,049 ;0,057]	[0,052 ;0,061]	[0,056 ;0,066]	[0,057 ;0,066]	[0,057 ;0,066]	[0,061 ;0,071]	[0,059 ;0,068]	[0,062 ;0,072]	[0,063 ;0,073]
		FDA	0,083	0,092	0,104	0,113	0,125	0,135	0,143	0,153	0,162
			[0,077 ;0,088]	[0,086 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,107 ;0,119]	[0,119 ;0,131]	[0,129 ;0,142]	[0,136 ;0,149]	[0,146 ;0,16]	[0,155 ;0,17]
$0,76 \cdot 0,367 = 0,279$	38	EMEA ABC	0,014	0,011	0,011	0,01	0,008	0,009	0,007	0,007	0,007
			[0,011 ;0,016]	[0,009 ;0,013]	[0,009 ;0,013]	[0,008 ;0,012]	[0,006 ;0,01]	[0,008 ;0,011]	[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,008]	[0,006 ;0,009]
		EMEA Cmax	0,049	0,053	0,058	0,059	0,059	0,064	0,063	0,066	0,067
			[0,045 ;0,053]	[0,048 ;0,057]	[0,054 ;0,063]	[0,054 ;0,064]	[0,054 ;0,064]	[0,059 ;0,069]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,071]	[0,062 ;0,072]
		FDA	0,083	0,092	0,104	0,113	0,125	0,135	0,143	0,153	0,162
			[0,077 ;0,088]	[0,086 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,107 ;0,119]	[0,119 ;0,131]	[0,129 ;0,142]	[0,136 ;0,149]	[0,146 ;0,16]	[0,155 ;0,17]
$0,76 \cdot 0,385 =$	40	FDA	0,082	0,092	0,104	0,113	0,125	0,136	0,142	0,153	0,163

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
0,292			[0,076 ;0,087]	[0,087 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,107 ;0,119]	[0,119 ;0,131]	[0,129 ;0,142]	[0,136 ;0,149]	[0,146 ;0,16]	[0,156 ;0,17]
		EMEA ABC	0,009	0,009	0,009	0,008	0,005	0,006	0,005	0,005	0,005
			[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,009]	[0,004 ;0,006]	[0,004 ;0,008]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,006]	[0,004 ;0,006]
		EMEA Cmax	0,046	0,051	0,055	0,056	0,056	0,062	0,061	0,064	0,065
			[0,042 ;0,05]	[0,046 ;0,055]	[0,051 ;0,06]	[0,052 ;0,061]	[0,051 ;0,06]	[0,057 ;0,066]	[0,056 ;0,066]	[0,059 ;0,069]	[0,06 ;0,07]
0,76 · 0,403 = 0,301	42	FDA	0,082	0,092	0,104	0,113	0,125	0,136	0,142	0,153	0,163
			[0,076 ;0,087]	[0,086 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,107 ;0,119]	[0,119 ;0,131]	[0,129 ;0,143]	[0,136 ;0,149]	[0,146 ;0,16]	[0,156 ;0,17]
		EMEA ABC	0,006	0,007	0,006	0,005	0,004	0,004	0,002	0,003	0,003
			[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]	[0,004 ;0,006]	[0,002 ;0,005]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]
		EMEA Cmax	0,043	0,047	0,051	0,053	0,052	0,058	0,058	0,062	0,062
[0,039 ;0,047]	[0,043 ;0,051]		[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,054 ;0,063]	[0,053 ;0,062]	[0,057 ;0,066]	[0,058 ;0,067]		
0,76 · 0,420 = 0,320	44	FDA	0,082	0,092	0,104	0,113	0,125	0,136	0,143	0,153	0,163
			[0,076 ;0,087]	[0,086 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,107 ;0,119]	[0,119 ;0,132]	[0,129 ;0,143]	[0,136 ;0,149]	[0,146 ;0,16]	[0,156 ;0,17]
		EMEA ABC	0,004	0,005	0,005	0,003	0,003	0,003	0,001	0,002	0,002
			[0,003 ;0,006]	[0,004 ;0,007]	[0,004 ;0,007]	[0,002 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,04	0,043	0,048	0,049	0,049	0,054	0,053	0,056	0,057
[0,036 ;0,044]	[0,039 ;0,047]		[0,044 ;0,052]	[0,045 ;0,053]	[0,045 ;0,053]	[0,049 ;0,058]	[0,048 ;0,057]	[0,051 ;0,06]	[0,052 ;0,061]		
0,76 · 0,438 = 0,333	46	FDA	0,082	0,092	0,104	0,113	0,125	0,136	0,143	0,153	0,163
			[0,076 ;0,087]	[0,086 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,107 ;0,119]	[0,119 ;0,132]	[0,129 ;0,143]	[0,136 ;0,149]	[0,146 ;0,16]	[0,156 ;0,17]
		EMEA ABC	0,003	0,003	0,004	0,003	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001
			[0,002 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,002]	[0 ;0,002]	[0 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,036	0,038	0,043	0,044	0,045	0,047	0,047	0,05	0,05
[0,033 ;0,04]	[0,035 ;0,042]		[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,049]	[0,043 ;0,051]	[0,043 ;0,051]	[0,046 ;0,055]	[0,045 ;0,054]		

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36	
0,76 · 0,455 = 0,346	48	FDA	0,082	0,092	0,104	0,113	0,125	0,136	0,143	0,153	0,163	
			[0,076 ;0,087]	[0,086 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,107 ;0,119]	[0,119 ;0,132]	[0,129 ;0,143]	[0,136 ;0,149]	[0,146 ;0,16]	[0,156 ;0,17]	
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,003	0,002	0,001	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	
		EMEA Cmax	0,032	0,033	0,037	0,039	0,039	0,041	0,041	0,044	0,043	0,043
			[0,029 ;0,036]	[0,03 ;0,037]	[0,033 ;0,041]	[0,035 ;0,042]	[0,035 ;0,043]	[0,037 ;0,045]	[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,048]	[0,039 ;0,047]	
0,76 · 0,472 = 0,359	50	FDA	0,082	0,092	0,104	0,113	0,125	0,136	0,143	0,153	0,163	
			[0,076 ;0,087]	[0,086 ;0,098]	[0,098 ;0,11]	[0,107 ;0,119]	[0,119 ;0,132]	[0,129 ;0,143]	[0,136 ;0,149]	[0,146 ;0,16]	[0,156 ;0,17]	
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,002	0,002	0,001	0,001	0	0,001	0	0
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	
		EMEA Cmax	0,029	0,029	0,033	0,034	0,034	0,034	0,035	0,036	0,035	0,035
			[0,025 ;0,032]	[0,025 ;0,032]	[0,03 ;0,037]	[0,031 ;0,038]	[0,031 ;0,038]	[0,031 ;0,038]	[0,031 ;0,038]	[0,033 ;0,04]	[0,031 ;0,038]	
0,76 · 0,490 = 0,372	52	FDA	0,094	0,107	0,12	0,132	0,153	0,163	0,173	0,185	0,195	
			[0,088 ;0,1]	[0,101 ;0,113]	[0,114 ;0,126]	[0,126 ;0,139]	[0,146 ;0,16]	[0,156 ;0,171]	[0,165 ;0,18]	[0,178 ;0,193]	[0,187 ;0,203]	
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,002	0,001	0,001	0,002	0	0,001	0,001	0,001
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	
		EMEA Cmax	0,031	0,031	0,036	0,037	0,039	0,038	0,038	0,041	0,04	0,04
			[0,027 ;0,034]	[0,028 ;0,035]	[0,032 ;0,039]	[0,034 ;0,041]	[0,035 ;0,043]	[0,034 ;0,041]	[0,035 ;0,042]	[0,037 ;0,045]	[0,036 ;0,044]	
		Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia									

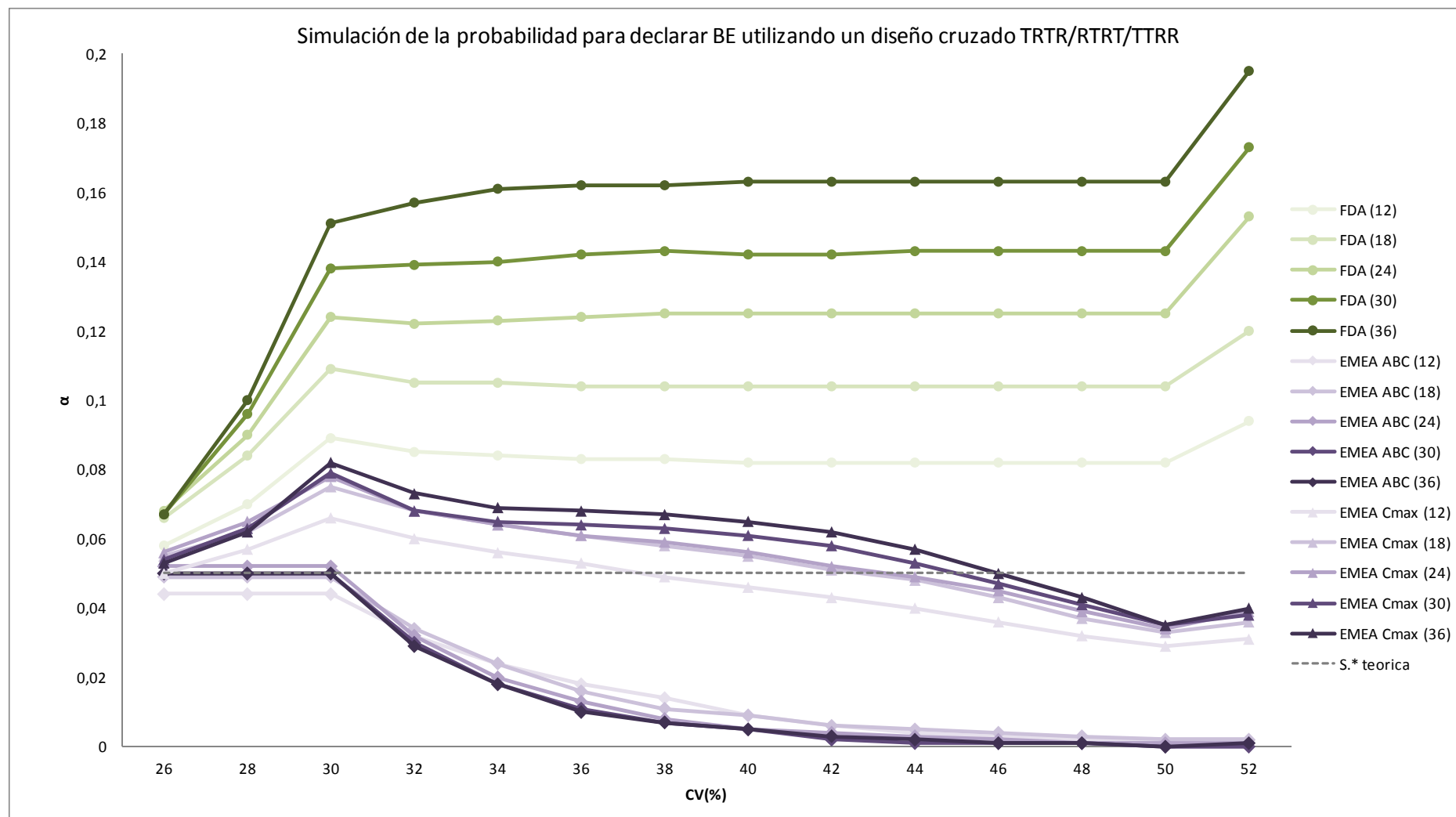


Figura 22 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRTR/RTTR/TTRR

Tabla 28 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRTR/RTTR/TTRR

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
26	FDA	0,058	0,063	0,066	0,065	0,068	0,069	0,067	0,069	0,067
		[0,054 ;0,063]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,07]	[0,06 ;0,07]	[0,063 ;0,073]	[0,064 ;0,074]	[0,062 ;0,071]	[0,064 ;0,074]	[0,062 ;0,072]
	EMEA ABC	0,044	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,05	0,05	0,055	0,055	0,056	0,055	0,054	0,055	0,053
		[0,045 ;0,054]	[0,046 ;0,054]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,051 ;0,06]	[0,05 ;0,059]	[0,05 ;0,059]	[0,051 ;0,06]	[0,049 ;0,058]
28	FDA	0,07	0,076	0,084	0,087	0,09	0,095	0,096	0,098	0,1
		[0,065 ;0,075]	[0,071 ;0,082]	[0,078 ;0,089]	[0,081 ;0,092]	[0,085 ;0,096]	[0,089 ;0,101]	[0,09 ;0,101]	[0,092 ;0,104]	[0,094 ;0,105]
	EMEA ABC	0,044	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,057	0,06	0,062	0,062	0,065	0,064	0,063	0,065	0,062
		[0,052 ;0,061]	[0,055 ;0,065]	[0,058 ;0,067]	[0,058 ;0,067]	[0,06 ;0,07]	[0,059 ;0,069]	[0,058 ;0,067]	[0,06 ;0,07]	[0,057 ;0,066]
30	FDA	0,089	0,097	0,109	0,115	0,124	0,134	0,137	0,145	0,151
		[0,084 ;0,095]	[0,091 ;0,103]	[0,103 ;0,115]	[0,109 ;0,122]	[0,117 ;0,13]	[0,128 ;0,141]	[0,131 ;0,144]	[0,138 ;0,152]	[0,144 ;0,158]
	EMEA ABC	0,044	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,04 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,066	0,071	0,075	0,076	0,078	0,081	0,079	0,082	0,082
		[0,062 ;0,071]	[0,066 ;0,076]	[0,07 ;0,08]	[0,071 ;0,082]	[0,073 ;0,083]	[0,076 ;0,087]	[0,073 ;0,084]	[0,077 ;0,087]	[0,077 ;0,088]
32	FDA	0,109	0,122	0,134	0,148	0,171	0,181	0,191	0,206	0,216
		[0,103 ;0,115]	[0,116 ;0,129]	[0,128 ;0,141]	[0,141 ;0,155]	[0,164 ;0,178]	[0,174 ;0,189]	[0,183 ;0,199]	[0,198 ;0,214]	[0,208 ;0,224]

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
	EMEA ABC	0,043	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,078	0,085	0,092	0,096	0,101	0,104	0,107	0,11	0,114
		[0,073 ;0,083]	[0,08 ;0,091]	[0,086 ;0,097]	[0,09 ;0,102]	[0,095 ;0,106]	[0,098 ;0,11]	[0,101 ;0,113]	[0,103 ;0,116]	[0,108 ;0,12]
34	FDA	0,126	0,148	0,169	0,191	0,217	0,236	0,254	0,271	0,286
		[0,12 ;0,133]	[0,141 ;0,155]	[0,161 ;0,176]	[0,184 ;0,199]	[0,209 ;0,225]	[0,228 ;0,244]	[0,245 ;0,262]	[0,262 ;0,28]	[0,278 ;0,295]
	EMEA ABC	0,041	0,044	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,037 ;0,045]	[0,04 ;0,047]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,092	0,102	0,112	0,12	0,127	0,134	0,14	0,144	0,154
		[0,087 ;0,098]	[0,096 ;0,108]	[0,106 ;0,118]	[0,114 ;0,126]	[0,12 ;0,133]	[0,127 ;0,14]	[0,133 ;0,146]	[0,137 ;0,151]	[0,146 ;0,161]
36	FDA	0,148	0,176	0,201	0,232	0,263	0,287	0,314	0,331	0,358
		[0,141 ;0,155]	[0,168 ;0,183]	[0,193 ;0,209]	[0,224 ;0,241]	[0,254 ;0,272]	[0,278 ;0,296]	[0,305 ;0,323]	[0,322 ;0,34]	[0,349 ;0,368]
	EMEA ABC	0,038	0,043	0,049	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,034 ;0,041]	[0,039 ;0,047]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,106	0,12	0,132	0,144	0,162	0,169	0,177	0,186	0,196
		[0,1 ;0,112]	[0,113 ;0,126]	[0,126 ;0,139]	[0,137 ;0,151]	[0,155 ;0,169]	[0,162 ;0,176]	[0,17 ;0,185]	[0,179 ;0,194]	[0,188 ;0,203]
38	FDA	0,167	0,204	0,238	0,271	0,312	0,342	0,372	0,394	0,421
		[0,159 ;0,174]	[0,196 ;0,212]	[0,23 ;0,247]	[0,263 ;0,28]	[0,303 ;0,321]	[0,333 ;0,351]	[0,363 ;0,382]	[0,385 ;0,404]	[0,411 ;0,43]
	EMEA ABC	0,034	0,041	0,048	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,03 ;0,037]	[0,037 ;0,045]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,117	0,138	0,154	0,172	0,195	0,207	0,218	0,234	0,246
		[0,11 ;0,123]	[0,131 ;0,145]	[0,147 ;0,161]	[0,164 ;0,179]	[0,188 ;0,203]	[0,199 ;0,215]	[0,21 ;0,226]	[0,225 ;0,242]	[0,238 ;0,254]
40	FDA	0,185	0,232	0,272	0,313	0,354	0,392	0,421	0,449	0,479

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
		[0,178 ;0,193]	[0,224 ;0,241]	[0,264 ;0,281]	[0,304 ;0,322]	[0,345 ;0,364]	[0,383 ;0,402]	[0,411 ;0,431]	[0,439 ;0,459]	[0,469 ;0,488]
	EMEA ABC	0,028	0,039	0,048	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,025 ;0,032]	[0,035 ;0,043]	[0,043 ;0,052]	[0,046 ;0,054]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,127	0,154	0,175	0,197	0,225	0,242	0,26	0,278	0,295
		[0,121 ;0,134]	[0,146 ;0,161]	[0,168 ;0,183]	[0,189 ;0,205]	[0,216 ;0,233]	[0,234 ;0,25]	[0,252 ;0,269]	[0,269 ;0,286]	[0,286 ;0,304]
42	FDA	0,206	0,258	0,306	0,349	0,396	0,437	0,472	0,497	0,53
		[0,198 ;0,214]	[0,25 ;0,267]	[0,297 ;0,315]	[0,34 ;0,358]	[0,386 ;0,406]	[0,427 ;0,447]	[0,462 ;0,481]	[0,487 ;0,507]	[0,52 ;0,54]
	EMEA ABC	0,024	0,037	0,046	0,05	0,052	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,021 ;0,027]	[0,033 ;0,04]	[0,042 ;0,05]	[0,045 ;0,054]	[0,047 ;0,056]	[0,046 ;0,054]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,137	0,167	0,195	0,219	0,252	0,275	0,297	0,315	0,341
		[0,13 ;0,144]	[0,16 ;0,175]	[0,187 ;0,202]	[0,211 ;0,227]	[0,243 ;0,26]	[0,266 ;0,284]	[0,288 ;0,306]	[0,306 ;0,324]	[0,332 ;0,35]
44	FDA	0,225	0,287	0,338	0,389	0,433	0,479	0,512	0,54	0,576
		[0,217 ;0,233]	[0,278 ;0,295]	[0,329 ;0,348]	[0,379 ;0,398]	[0,423 ;0,443]	[0,469 ;0,488]	[0,502 ;0,521]	[0,531 ;0,55]	[0,567 ;0,586]
	EMEA ABC	0,019	0,033	0,044	0,049	0,051	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,016 ;0,021]	[0,03 ;0,037]	[0,04 ;0,048]	[0,045 ;0,053]	[0,047 ;0,056]	[0,046 ;0,054]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,141	0,178	0,214	0,24	0,276	0,3	0,327	0,351	0,374
		[0,134 ;0,148]	[0,171 ;0,186]	[0,205 ;0,222]	[0,231 ;0,248]	[0,267 ;0,285]	[0,291 ;0,309]	[0,318 ;0,336]	[0,341 ;0,36]	[0,364 ;0,383]
46	FDA	0,243	0,311	0,368	0,421	0,47	0,514	0,551	0,584	0,619
		[0,235 ;0,252]	[0,302 ;0,32]	[0,358 ;0,377]	[0,411 ;0,431]	[0,461 ;0,48]	[0,505 ;0,524]	[0,542 ;0,561]	[0,574 ;0,594]	[0,609 ;0,628]
	EMEA ABC	0,014	0,029	0,041	0,048	0,051	0,05	0,05	0,052	0,05
		[0,012 ;0,016]	[0,026 ;0,033]	[0,037 ;0,045]	[0,044 ;0,052]	[0,046 ;0,055]	[0,046 ;0,054]	[0,046 ;0,055]	[0,048 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,146	0,187	0,224	0,259	0,296	0,326	0,353	0,376	0,404
		[0,139 ;0,153]	[0,179 ;0,195]	[0,216 ;0,232]	[0,25 ;0,267]	[0,287 ;0,305]	[0,316 ;0,335]	[0,344 ;0,362]	[0,367 ;0,386]	[0,394 ;0,413]

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
48	FDA	0,262	0,335	0,397	0,451	0,503	0,548	0,589	0,621	0,656
		[0,253 ;0,27]	[0,325 ;0,344]	[0,387 ;0,406]	[0,441 ;0,461]	[0,494 ;0,513]	[0,538 ;0,558]	[0,579 ;0,598]	[0,611 ;0,63]	[0,646 ;0,665]
	EMEA ABC	0,01	0,024	0,038	0,046	0,051	0,049	0,05	0,052	0,05
		[0,008 ;0,012]	[0,021 ;0,027]	[0,034 ;0,041]	[0,042 ;0,05]	[0,046 ;0,055]	[0,045 ;0,054]	[0,046 ;0,055]	[0,047 ;0,056]	[0,046 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,146	0,196	0,236	0,27	0,309	0,337	0,367	0,394	0,423
		[0,139 ;0,153]	[0,188 ;0,204]	[0,228 ;0,244]	[0,262 ;0,279]	[0,3 ;0,318]	[0,328 ;0,346]	[0,357 ;0,376]	[0,385 ;0,404]	[0,414 ;0,433]
50	FDA	0,276	0,354	0,421	0,48	0,533	0,575	0,621	0,655	0,689
		[0,267 ;0,285]	[0,344 ;0,363]	[0,411 ;0,431]	[0,47 ;0,49]	[0,524 ;0,543]	[0,566 ;0,585]	[0,611 ;0,63]	[0,646 ;0,665]	[0,68 ;0,698]
	EMEA ABC	0,007	0,02	0,034	0,043	0,049	0,049	0,05	0,052	0,05
		[0,005 ;0,009]	[0,017 ;0,023]	[0,03 ;0,037]	[0,039 ;0,047]	[0,045 ;0,054]	[0,044 ;0,053]	[0,046 ;0,054]	[0,047 ;0,056]	[0,045 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,147	0,198	0,24	0,279	0,318	0,348	0,379	0,403	0,434
		[0,14 ;0,154]	[0,19 ;0,206]	[0,232 ;0,249]	[0,27 ;0,287]	[0,309 ;0,327]	[0,339 ;0,357]	[0,369 ;0,388]	[0,394 ;0,413]	[0,425 ;0,444]
52	FDA	0,291	0,372	0,445	0,505	0,561	0,606	0,648	0,683	0,717
		[0,282 ;0,3]	[0,363 ;0,382]	[0,436 ;0,455]	[0,495 ;0,514]	[0,551 ;0,571]	[0,597 ;0,616]	[0,639 ;0,658]	[0,674 ;0,692]	[0,708 ;0,726]
	EMEA ABC	0,005	0,016	0,029	0,042	0,048	0,048	0,05	0,052	0,049
		[0,003 ;0,006]	[0,013 ;0,018]	[0,026 ;0,032]	[0,038 ;0,045]	[0,043 ;0,052]	[0,044 ;0,052]	[0,046 ;0,054]	[0,047 ;0,056]	[0,045 ;0,054]
	EMEA Cmax	0,144	0,2	0,245	0,282	0,32	0,35	0,382	0,406	0,435
		[0,138 ;0,151]	[0,192 ;0,208]	[0,237 ;0,254]	[0,273 ;0,291]	[0,31 ;0,329]	[0,341 ;0,36]	[0,373 ;0,392]	[0,396 ;0,415]	[0,425 ;0,444]
	Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia								

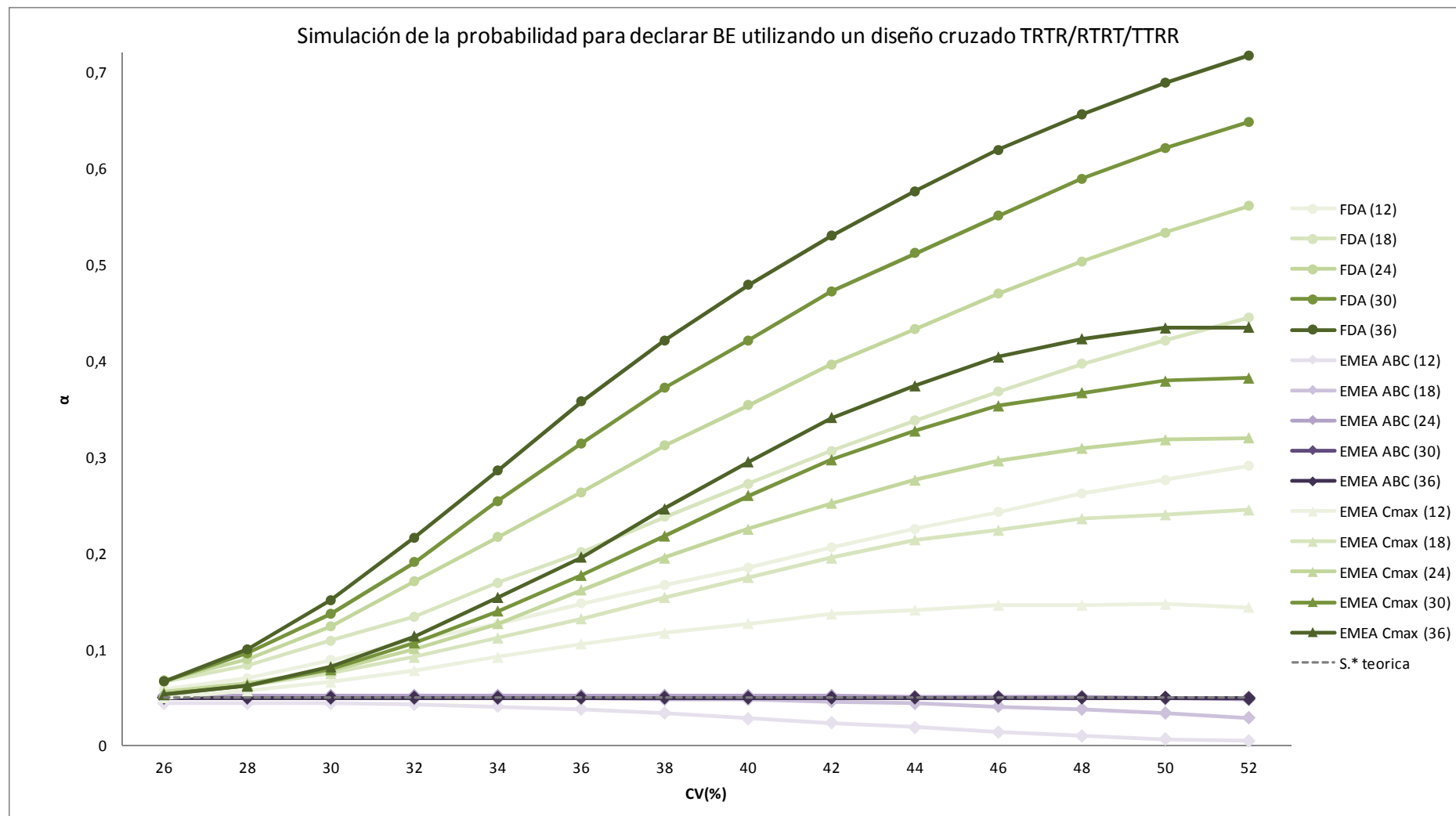


Figura 23 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRTR/RTTR/TTRR

Tabla 29 Simulación de la potencia para un diseño TRTR/RTRT/TTRR

CV	Criterio	N=12	N=15	N=18	N=21	N=24	N=27	N=30	N=33	N=36
26	FDA	0,781	0,893	0,95	0,977	0,99	0,994	0,998	0,999	1
		[0,773 ;0,789]	[0,887 ;0,899]	[0,946 ;0,954]	[0,974 ;0,98]	[0,988 ;0,992]	[0,993 ;0,996]	[0,997 ;0,998]	[0,998 ;1]	[0,999 ;1]
	EMEA ABC	0,743	0,873	0,938	0,972	0,988	0,993	0,997	0,999	0,999
		[0,735 ;0,752]	[0,866 ;0,88]	[0,934 ;0,943]	[0,969 ;0,975]	[0,986 ;0,99]	[0,991 ;0,995]	[0,996 ;0,998]	[0,998 ;1]	[0,999 ;1]
	EMEA Cmax	0,768	0,885	0,945	0,974	0,989	0,994	0,997	0,999	0,999
		[0,759 ;0,776]	[0,879 ;0,891]	[0,94 ;0,949]	[0,971 ;0,977]	[0,987 ;0,991]	[0,992 ;0,995]	[0,996 ;0,998]	[0,998 ;1]	[0,999 ;1]
28	FDA	0,726	0,854	0,925	0,959	0,982	0,99	0,994	0,998	0,999
		[0,717 ;0,734]	[0,847 ;0,861]	[0,92 ;0,93]	[0,956 ;0,963]	[0,979 ;0,984]	[0,988 ;0,992]	[0,993 ;0,996]	[0,997 ;0,998]	[0,999 ;1]
	EMEA ABC	0,649	0,803	0,896	0,944	0,974	0,984	0,993	0,996	0,998
		[0,64 ;0,658]	[0,795 ;0,811]	[0,89 ;0,902]	[0,939 ;0,948]	[0,97 ;0,977]	[0,982 ;0,987]	[0,991 ;0,995]	[0,995 ;0,997]	[0,997 ;0,999]
	EMEA Cmax	0,699	0,834	0,913	0,953	0,979	0,987	0,994	0,997	0,998
		[0,69 ;0,708]	[0,827 ;0,842]	[0,908 ;0,919]	[0,949 ;0,957]	[0,976 ;0,981]	[0,985 ;0,99]	[0,992 ;0,995]	[0,995 ;0,998]	[0,998 ;0,999]
30	FDA	0,685	0,826	0,904	0,946	0,971	0,982	0,989	0,995	0,997
		[0,676 ;0,694]	[0,818 ;0,833]	[0,898 ;0,909]	[0,942 ;0,951]	[0,967 ;0,974]	[0,98 ;0,985]	[0,987 ;0,991]	[0,994 ;0,996]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,556	0,731	0,841	0,907	0,948	0,968	0,982	0,99	0,995
		[0,547 ;0,566]	[0,722 ;0,74]	[0,834 ;0,848]	[0,901 ;0,912]	[0,943 ;0,952]	[0,964 ;0,971]	[0,98 ;0,985]	[0,989 ;0,992]	[0,993 ;0,996]
	EMEA Cmax	0,644	0,792	0,881	0,932	0,963	0,977	0,987	0,993	0,996
		[0,634 ;0,653]	[0,784 ;0,8]	[0,875 ;0,887]	[0,927 ;0,937]	[0,959 ;0,966]	[0,974 ;0,98]	[0,984 ;0,989]	[0,992 ;0,995]	[0,995 ;0,997]
32	FDA	0,659	0,81	0,89	0,936	0,963	0,978	0,987	0,994	0,996
		[0,65 ;0,669]	[0,802 ;0,817]	[0,884 ;0,896]	[0,931 ;0,941]	[0,96 ;0,967]	[0,975 ;0,981]	[0,985 ;0,989]	[0,992 ;0,995]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,471	0,658	0,784	0,862	0,914	0,945	0,968	0,98	0,988
		[0,461 ;0,481]	[0,648 ;0,667]	[0,776 ;0,792]	[0,855 ;0,868]	[0,908 ;0,919]	[0,941 ;0,95]	[0,964 ;0,971]	[0,978 ;0,983]	[0,986 ;0,99]

	EMEA Cmax	0,602	0,76	0,856	0,913	0,948	0,968	0,981	0,989	0,993
		[0,593 ;0,612]	[0,752 ;0,769]	[0,849 ;0,863]	[0,907 ;0,918]	[0,944 ;0,953]	[0,965 ;0,972]	[0,978 ;0,983]	[0,987 ;0,991]	[0,992 ;0,995]
34	FDA	0,644	0,793	0,88	0,932	0,962	0,976	0,986	0,992	0,995
		[0,634 ;0,653]	[0,785 ;0,801]	[0,873 ;0,886]	[0,927 ;0,937]	[0,958 ;0,965]	[0,973 ;0,979]	[0,984 ;0,988]	[0,99 ;0,994]	[0,994 ;0,996]
	EMEA ABC	0,388	0,577	0,719	0,813	0,876	0,919	0,946	0,966	0,978
		[0,378 ;0,397]	[0,567 ;0,586]	[0,71 ;0,728]	[0,805 ;0,82]	[0,87 ;0,883]	[0,913 ;0,924]	[0,942 ;0,951]	[0,963 ;0,97]	[0,976 ;0,981]
	EMEA Cmax	0,571	0,731	0,835	0,899	0,939	0,961	0,975	0,985	0,991
		[0,562 ;0,581]	[0,722 ;0,739]	[0,827 ;0,842]	[0,893 ;0,905]	[0,935 ;0,944]	[0,957 ;0,965]	[0,972 ;0,978]	[0,983 ;0,988]	[0,989 ;0,993]
36	FDA	0,63	0,788	0,873	0,927	0,96	0,975	0,986	0,992	0,995
		[0,621 ;0,64]	[0,78 ;0,796]	[0,867 ;0,88]	[0,922 ;0,932]	[0,956 ;0,964]	[0,972 ;0,978]	[0,984 ;0,988]	[0,991 ;0,994]	[0,994 ;0,996]
	EMEA ABC	0,305	0,497	0,648	0,75	0,831	0,881	0,92	0,944	0,963
		[0,296 ;0,314]	[0,487 ;0,507]	[0,639 ;0,657]	[0,742 ;0,759]	[0,824 ;0,839]	[0,874 ;0,887]	[0,914 ;0,925]	[0,939 ;0,948]	[0,959 ;0,967]
	EMEA Cmax	0,545	0,711	0,818	0,886	0,931	0,956	0,972	0,983	0,988
		[0,535 ;0,555]	[0,702 ;0,72]	[0,81 ;0,825]	[0,88 ;0,892]	[0,926 ;0,936]	[0,951 ;0,96]	[0,969 ;0,975]	[0,98 ;0,985]	[0,986 ;0,99]
38	FDA	0,624	0,784	0,873	0,926	0,959	0,976	0,986	0,992	0,995
		[0,615 ;0,634]	[0,776 ;0,792]	[0,866 ;0,879]	[0,921 ;0,932]	[0,955 ;0,963]	[0,973 ;0,979]	[0,983 ;0,988]	[0,991 ;0,994]	[0,994 ;0,996]
	EMEA ABC	0,238	0,416	0,576	0,692	0,776	0,835	0,885	0,916	0,943
		[0,23 ;0,246]	[0,407 ;0,426]	[0,567 ;0,586]	[0,683 ;0,701]	[0,768 ;0,784]	[0,828 ;0,843]	[0,879 ;0,892]	[0,911 ;0,922]	[0,938 ;0,947]
	EMEA Cmax	0,528	0,696	0,809	0,877	0,925	0,952	0,968	0,981	0,987
		[0,518 ;0,537]	[0,687 ;0,705]	[0,801 ;0,817]	[0,871 ;0,884]	[0,92 ;0,93]	[0,948 ;0,956]	[0,965 ;0,972]	[0,978 ;0,984]	[0,985 ;0,989]
40	FDA	0,62	0,782	0,873	0,926	0,96	0,976	0,987	0,992	0,995
		[0,611 ;0,63]	[0,774 ;0,79]	[0,866 ;0,879]	[0,921 ;0,931]	[0,957 ;0,964]	[0,973 ;0,979]	[0,985 ;0,989]	[0,991 ;0,994]	[0,994 ;0,996]
	EMEA ABC	0,181	0,348	0,503	0,629	0,721	0,79	0,849	0,882	0,913
		[0,174 ;0,189]	[0,338 ;0,357]	[0,494 ;0,513]	[0,62 ;0,639]	[0,713 ;0,73]	[0,782 ;0,798]	[0,842 ;0,856]	[0,876 ;0,888]	[0,907 ;0,918]
	EMEA Cmax	0,512	0,685	0,801	0,872	0,921	0,95	0,968	0,98	0,986
		[0,502 ;0,521]	[0,676 ;0,694]	[0,793 ;0,809]	[0,865 ;0,878]	[0,916 ;0,926]	[0,945 ;0,954]	[0,964 ;0,971]	[0,977 ;0,982]	[0,984 ;0,989]

42	FDA	0,619	0,783	0,872	0,927	0,962	0,976	0,987	0,993	0,995
		[0,61 ;0,629]	[0,775 ;0,791]	[0,866 ;0,879]	[0,922 ;0,932]	[0,958 ;0,965]	[0,973 ;0,979]	[0,985 ;0,989]	[0,991 ;0,995]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,132	0,287	0,435	0,565	0,662	0,744	0,805	0,844	0,881
		[0,126 ;0,139]	[0,278 ;0,296]	[0,425 ;0,444]	[0,555 ;0,575]	[0,653 ;0,672]	[0,735 ;0,752]	[0,797 ;0,813]	[0,837 ;0,852]	[0,875 ;0,888]
	EMEA Cmax	0,498	0,676	0,794	0,868	0,919	0,948	0,967	0,979	0,986
		[0,488 ;0,507]	[0,666 ;0,685]	[0,786 ;0,802]	[0,861 ;0,875]	[0,913 ;0,924]	[0,943 ;0,952]	[0,963 ;0,97]	[0,976 ;0,982]	[0,984 ;0,988]
44	FDA	0,617	0,783	0,872	0,928	0,961	0,977	0,987	0,993	0,996
		[0,608 ;0,627]	[0,775 ;0,791]	[0,865 ;0,878]	[0,923 ;0,933]	[0,957 ;0,965]	[0,974 ;0,98]	[0,985 ;0,989]	[0,991 ;0,995]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,093	0,226	0,369	0,504	0,608	0,693	0,759	0,808	0,848
		[0,087 ;0,099]	[0,218 ;0,234]	[0,36 ;0,379]	[0,495 ;0,514]	[0,598 ;0,617]	[0,684 ;0,702]	[0,751 ;0,767]	[0,801 ;0,816]	[0,841 ;0,855]
	EMEA Cmax	0,48	0,664	0,786	0,863	0,917	0,947	0,966	0,978	0,986
		[0,47 ;0,489]	[0,655 ;0,673]	[0,778 ;0,794]	[0,857 ;0,87]	[0,911 ;0,922]	[0,942 ;0,951]	[0,963 ;0,97]	[0,975 ;0,981]	[0,983 ;0,988]
46	FDA	0,617	0,782	0,872	0,928	0,961	0,977	0,987	0,993	0,996
		[0,608 ;0,627]	[0,774 ;0,79]	[0,866 ;0,879]	[0,923 ;0,933]	[0,957 ;0,965]	[0,974 ;0,98]	[0,985 ;0,99]	[0,991 ;0,995]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,066	0,176	0,312	0,448	0,545	0,641	0,713	0,764	0,811
		[0,062 ;0,071]	[0,169 ;0,184]	[0,303 ;0,321]	[0,438 ;0,458]	[0,535 ;0,555]	[0,632 ;0,651]	[0,704 ;0,722]	[0,756 ;0,772]	[0,803 ;0,818]
	EMEA Cmax	0,462	0,651	0,777	0,858	0,913	0,945	0,966	0,977	0,986
		[0,453 ;0,472]	[0,641 ;0,66]	[0,769 ;0,786]	[0,851 ;0,864]	[0,907 ;0,919]	[0,941 ;0,949]	[0,962 ;0,969]	[0,974 ;0,98]	[0,983 ;0,988]
48	FDA	0,618	0,782	0,872	0,929	0,961	0,978	0,987	0,993	0,996
		[0,608 ;0,627]	[0,774 ;0,79]	[0,865 ;0,878]	[0,924 ;0,934]	[0,958 ;0,965]	[0,975 ;0,981]	[0,985 ;0,99]	[0,992 ;0,995]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,046	0,136	0,256	0,393	0,487	0,585	0,662	0,72	0,769
		[0,042 ;0,05]	[0,129 ;0,142]	[0,248 ;0,265]	[0,383 ;0,402]	[0,477 ;0,496]	[0,576 ;0,595]	[0,653 ;0,672]	[0,712 ;0,729]	[0,761 ;0,778]
	EMEA Cmax	0,441	0,635	0,765	0,849	0,909	0,942	0,964	0,977	0,985
		[0,432 ;0,451]	[0,626 ;0,645]	[0,757 ;0,773]	[0,842 ;0,856]	[0,903 ;0,914]	[0,938 ;0,947]	[0,96 ;0,968]	[0,974 ;0,98]	[0,983 ;0,988]
50	FDA	0,618	0,782	0,873	0,929	0,962	0,978	0,988	0,993	0,996
		[0,608 ;0,627]	[0,774 ;0,79]	[0,866 ;0,879]	[0,924 ;0,934]	[0,958 ;0,965]	[0,975 ;0,98]	[0,985 ;0,99]	[0,992 ;0,995]	[0,994 ;0,997]

	EMEA ABC	0,029	0,099	0,207	0,335	0,433	0,53	0,61	0,674	0,728
		[0,026 ;0,033]	[0,093 ;0,105]	[0,199 ;0,215]	[0,325 ;0,344]	[0,424 ;0,443]	[0,521 ;0,54]	[0,6 ;0,619]	[0,664 ;0,683]	[0,72 ;0,737]
	EMEA Cmax	0,42	0,615	0,751	0,839	0,902	0,938	0,961	0,975	0,984
		[0,411 ;0,43]	[0,605 ;0,624]	[0,742 ;0,759]	[0,832 ;0,846]	[0,896 ;0,907]	[0,933 ;0,942]	[0,958 ;0,965]	[0,972 ;0,978]	[0,982 ;0,987]
52	FDA	0,618	0,782	0,873	0,929	0,962	0,978	0,988	0,994	0,996
		[0,608 ;0,627]	[0,774 ;0,79]	[0,866 ;0,879]	[0,924 ;0,934]	[0,958 ;0,965]	[0,975 ;0,98]	[0,985 ;0,99]	[0,992 ;0,995]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,021	0,071	0,162	0,282	0,383	0,482	0,56	0,63	0,683
		[0,018 ;0,023]	[0,066 ;0,076]	[0,154 ;0,169]	[0,273 ;0,291]	[0,374 ;0,393]	[0,472 ;0,491]	[0,55 ;0,57]	[0,621 ;0,64]	[0,674 ;0,692]
	EMEA Cmax	0,396	0,591	0,733	0,826	0,891	0,931	0,957	0,972	0,982
		[0,386 ;0,406]	[0,582 ;0,601]	[0,725 ;0,742]	[0,819 ;0,834]	[0,885 ;0,897]	[0,926 ;0,936]	[0,953 ;0,961]	[0,969 ;0,975]	[0,98 ;0,985]

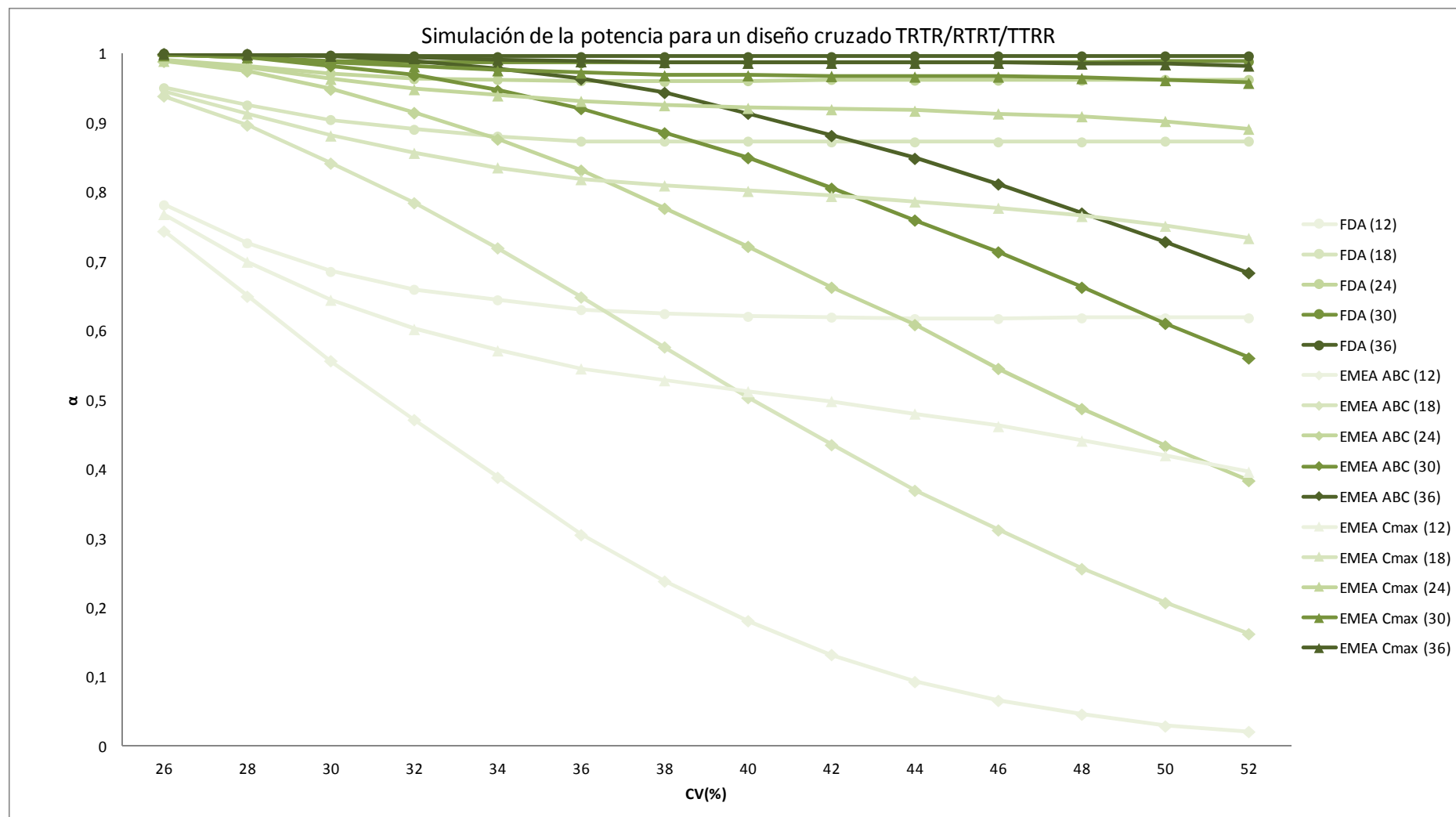


Figura 24 Simulación de la potencia para un diseño TRTR/RTTR/TTRR

7.6. Resultados de la simulación para un diseño TRTR/RTTR/TTRR/RRTT

Tabla 30 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRTR/RTTR/TTRR/RRTT

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,054	0,063	0,063	0,065	0,072	0,068	0,069
			[0,05 ;0,059]	[0,059 ;0,068]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,07]	[0,067 ;0,077]	[0,063 ;0,073]	[0,064 ;0,074]
		EMEA ABC	0,042	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
			[0,038 ;0,046]	[0,042 ;0,051]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
		EMEA Cmax	0,049	0,053	0,051	0,054	0,059	0,055	0,056
			[0,045 ;0,053]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,054 ;0,064]	[0,051 ;0,06]	[0,052 ;0,061]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,066	0,079	0,081	0,087	0,096	0,094	0,103
			[0,061 ;0,071]	[0,074 ;0,084]	[0,076 ;0,087]	[0,081 ;0,092]	[0,09 ;0,102]	[0,088 ;0,1]	[0,097 ;0,109]
		EMEA ABC	0,042	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
			[0,038 ;0,046]	[0,042 ;0,051]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
		EMEA Cmax	0,055	0,061	0,06	0,062	0,068	0,064	0,066
			[0,051 ;0,06]	[0,056 ;0,066]	[0,056 ;0,065]	[0,058 ;0,067]	[0,064 ;0,073]	[0,059 ;0,068]	[0,061 ;0,071]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,294$	30	FDA	0,034	0,04	0,038	0,044	0,044	0,043	0,044
			[0,03 ;0,037]	[0,036 ;0,044]	[0,034 ;0,042]	[0,04 ;0,048]	[0,04 ;0,048]	[0,039 ;0,047]	[0,04 ;0,048]
		EMEA ABC	0,014	0,014	0,013	0,013	0,013	0,009	0,008
			[0,012 ;0,017]	[0,012 ;0,016]	[0,011 ;0,015]	[0,011 ;0,015]	[0,011 ;0,015]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,01]
		EMEA Cmax	0,025	0,026	0,022	0,023	0,023	0,019	0,015
			[0,022 ;0,028]	[0,023 ;0,029]	[0,019 ;0,024]	[0,02 ;0,026]	[0,02 ;0,026]	[0,017 ;0,022]	[0,013 ;0,018]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,312$	32	FDA	0,032	0,039	0,039	0,044	0,046	0,043	0,046
			[0,029 ;0,036]	[0,035 ;0,043]	[0,035 ;0,043]	[0,04 ;0,048]	[0,041 ;0,05]	[0,039 ;0,047]	[0,042 ;0,05]

		EMEA ABC	0,011	0,01	0,009	0,008	0,006	0,004	0,004
			[0,009 ;0,013]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,01]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,005]
		EMEA Cmax	0,022	0,024	0,02	0,021	0,019	0,017	0,014
			[0,02 ;0,025]	[0,021 ;0,027]	[0,017 ;0,023]	[0,018 ;0,024]	[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,012 ;0,016]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,330$	34	FDA	0,031	0,038	0,039	0,044	0,046	0,044	0,046
			[0,028 ;0,034]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,043]	[0,04 ;0,049]	[0,041 ;0,05]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,05]
	EMEA ABC		0,008	0,006	0,006	0,005	0,003	0,002	0,002
			[0,006 ;0,009]	[0,005 ;0,008]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]
	EMEA Cmax		0,02	0,021	0,019	0,02	0,018	0,016	0,014
			[0,017 ;0,023]	[0,019 ;0,024]	[0,016 ;0,022]	[0,017 ;0,023]	[0,015 ;0,02]	[0,014 ;0,018]	[0,011 ;0,016]
		FDA	0,031	0,038	0,038	0,045	0,046	0,044	0,046
			[0,027 ;0,034]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,350$	36	EMEA ABC	0,005	0,005	0,003	0,003	0,001	0,001	0,001
			[0,004 ;0,007]	[0,004 ;0,006]	[0,002 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]
	EMEA Cmax		0,019	0,02	0,018	0,019	0,017	0,016	0,014
			[0,016 ;0,022]	[0,018 ;0,023]	[0,015 ;0,02]	[0,016 ;0,022]	[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,018]	[0,011 ;0,016]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,367$	38	FDA	0,03	0,038	0,038	0,045	0,046	0,044	0,046
			[0,027 ;0,033]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
	EMEA ABC		0,004	0,003	0,002	0,001	0,001	0	0
			[0,002 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,385$	40	EMEA Cmax	0,017	0,02	0,017	0,018	0,017	0,016	0,013
			[0,014 ;0,019]	[0,017 ;0,022]	[0,014 ;0,019]	[0,016 ;0,021]	[0,015 ;0,02]	[0,013 ;0,018]	[0,011 ;0,015]
		FDA	0,03	0,038	0,038	0,044	0,046	0,044	0,046
			[0,027 ;0,033]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,04 ;0,049]	[0,042 ;0,05]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
		EMEA ABC	0,002	0,002	0,002	0,001	0	0	0
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]

		EMEA Cmax	0,015	0,018	0,015	0,017	0,016	0,014	0,013
			[0,013 ;0,018]	[0,016 ;0,021]	[0,013 ;0,018]	[0,014 ;0,02]	[0,014 ;0,019]	[0,012 ;0,017]	[0,011 ;0,015]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,403$	42	FDA	0,03	0,038	0,039	0,045	0,046	0,044	0,046
			[0,027 ;0,033]	[0,034 ;0,041]	[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,051]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
	EMEA ABC		0,002	0,002	0,001	0	0	0	0
			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
	EMEA Cmax		0,014	0,016	0,013	0,016	0,015	0,014	0,012
			[0,012 ;0,016]	[0,014 ;0,018]	[0,011 ;0,015]	[0,014 ;0,019]	[0,013 ;0,017]	[0,011 ;0,016]	[0,01 ;0,014]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,420$	44	FDA	0,03	0,038	0,039	0,045	0,046	0,044	0,046
			[0,027 ;0,033]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,051]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
	EMEA ABC		0,001	0,001	0,001	0	0	0	0
			[0 ;0,002]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
	EMEA Cmax		0,012	0,015	0,012	0,015	0,013	0,012	0,01
			[0,01 ;0,014]	[0,012 ;0,017]	[0,01 ;0,014]	[0,012 ;0,017]	[0,011 ;0,015]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,012]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,438$	46	FDA	0,03	0,038	0,039	0,045	0,046	0,044	0,046
			[0,027 ;0,033]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,051]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
	EMEA ABC		0,001	0,001	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
	EMEA Cmax		0,01	0,012	0,011	0,013	0,011	0,01	0,008
			[0,008 ;0,012]	[0,01 ;0,015]	[0,009 ;0,013]	[0,011 ;0,015]	[0,009 ;0,013]	[0,008 ;0,012]	[0,007 ;0,01]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,455$	48	FDA	0,03	0,038	0,039	0,045	0,046	0,044	0,046
			[0,027 ;0,033]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,051]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
	EMEA ABC		0	0	0	0	0	0	0
			[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
	EMEA Cmax		0,009	0,01	0,01	0,012	0,009	0,008	0,007
			[0,008 ;0,011]	[0,009 ;0,012]	[0,008 ;0,012]	[0,009 ;0,014]	[0,008 ;0,011]	[0,007 ;0,01]	[0,005 ;0,009]

$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,472$	FDA	0,03	0,038	0,039	0,045	0,046	0,044	0,046
		[0,027 ;0,033]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,051]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
	EMEA ABC	0	0	0	0	0	0	0
		[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
	EMEA Cmax	0,008	0,009	0,009	0,009	0,008	0,006	0,006
		[0,007 ;0,01]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,011]	[0,006 ;0,009]	[0,004 ;0,007]	[0,004 ;0,008]
$\frac{\ln(1,25)}{0,25} \cdot 0,490$	FDA	0,03	0,038	0,039	0,045	0,046	0,044	0,046
		[0,027 ;0,033]	[0,034 ;0,042]	[0,035 ;0,042]	[0,041 ;0,049]	[0,042 ;0,051]	[0,04 ;0,048]	[0,042 ;0,051]
	EMEA ABC	0	0	0	0	0	0	0
		[0 ;0,001]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]	[0 ;0]
	EMEA Cmax	0,008	0,008	0,007	0,007	0,005	0,004	0,005
		[0,006 ;0,01]	[0,006 ;0,01]	[0,005 ;0,009]	[0,006 ;0,009]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,006]

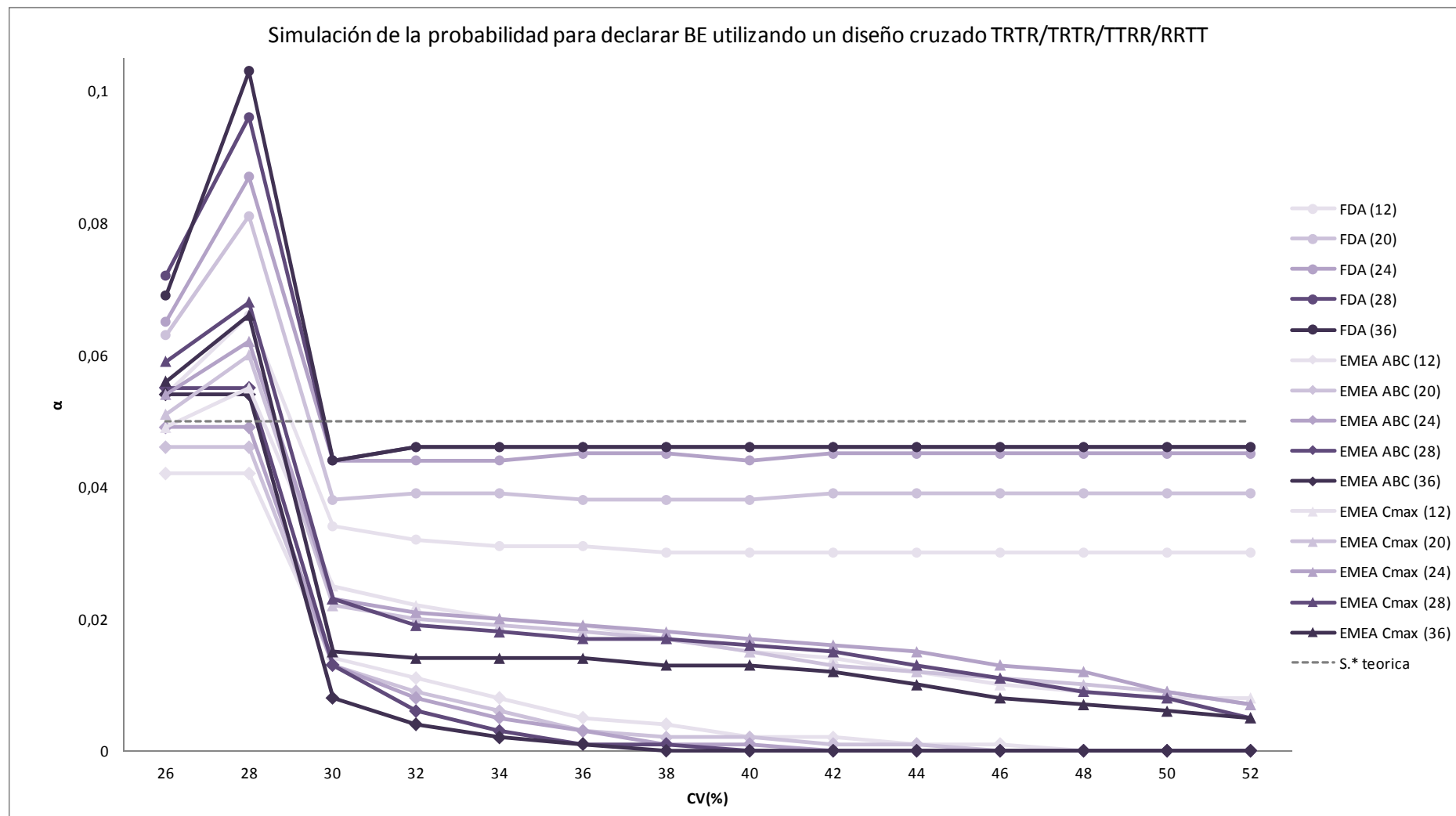


Figura 25 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la FDA para un diseño TRTR/TRTR/TTRR/RRTT

Tabla 31 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRTR/RTTR/TTRR/RTTT

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$\ln(1,25)$	26	FDA	0,054	0,063	0,063	0,065	0,072	0,068	0,069
			[0,05 ;0,059]	[0,059 ;0,068]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,07]	[0,067 ;0,077]	[0,063 ;0,073]	[0,064 ;0,074]
		EMEA ABC	0,042	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
			[0,038 ;0,046]	[0,042 ;0,051]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
		EMEA Cmax	0,049	0,053	0,051	0,054	0,059	0,055	0,056
			[0,045 ;0,053]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,054 ;0,064]	[0,051 ;0,06]	[0,052 ;0,061]
$\ln(1,25)$	28	FDA	0,066	0,079	0,081	0,087	0,096	0,094	0,103
			[0,061 ;0,071]	[0,074 ;0,084]	[0,076 ;0,087]	[0,081 ;0,092]	[0,09 ;0,102]	[0,088 ;0,1]	[0,097 ;0,109]
		EMEA ABC	0,042	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
			[0,038 ;0,046]	[0,042 ;0,051]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
		EMEA Cmax	0,055	0,061	0,06	0,062	0,068	0,064	0,066
			[0,051 ;0,06]	[0,056 ;0,066]	[0,056 ;0,065]	[0,058 ;0,067]	[0,064 ;0,073]	[0,059 ;0,068]	[0,061 ;0,071]
$0,76 \cdot 0,29$ $= 0,223$	30	FDA	0,08	0,102	0,111	0,123	0,134	0,141	0,153
			[0,075 ;0,085]	[0,096 ;0,108]	[0,105 ;0,117]	[0,116 ;0,129]	[0,127 ;0,14]	[0,134 ;0,148]	[0,146 ;0,16]
		EMEA ABC	0,041	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
			[0,037 ;0,044]	[0,042 ;0,051]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
		EMEA Cmax	0,062	0,074	0,074	0,077	0,084	0,079	0,086
			[0,058 ;0,067]	[0,068 ;0,079]	[0,069 ;0,079]	[0,072 ;0,083]	[0,079 ;0,09]	[0,074 ;0,085]	[0,08 ;0,091]
$0,76 \cdot 0,312 =$ $0,237$	32	FDA	0,077	0,096	0,107	0,12	0,134	0,14	0,157
			[0,072 ;0,082]	[0,09 ;0,102]	[0,101 ;0,113]	[0,114 ;0,127]	[0,128 ;0,141]	[0,133 ;0,146]	[0,15 ;0,165]
		EMEA ABC	0,029	0,032	0,029	0,032	0,035	0,03	0,031
			[0,026 ;0,032]	[0,029 ;0,036]	[0,026 ;0,033]	[0,028 ;0,035]	[0,031 ;0,039]	[0,026 ;0,033]	[0,027 ;0,034]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$0,76 \cdot 0,330 = 0,251$	34	EMEA Cmax	0,056	0,065	0,065	0,069	0,074	0,067	0,075
			[0,051 ;0,06]	[0,06 ;0,07]	[0,06 ;0,07]	[0,064 ;0,074]	[0,069 ;0,079]	[0,062 ;0,072]	[0,07 ;0,08]
		FDA	0,074	0,095	0,107	0,122	0,133	0,143	0,159
			[0,069 ;0,079]	[0,089 ;0,101]	[0,101 ;0,113]	[0,115 ;0,128]	[0,126 ;0,14]	[0,136 ;0,149]	[0,152 ;0,166]
		EMEA ABC	0,02	0,022	0,02	0,022	0,023	0,018	0,017
			[0,017 ;0,023]	[0,019 ;0,025]	[0,017 ;0,023]	[0,019 ;0,025]	[0,02 ;0,026]	[0,016 ;0,021]	[0,014 ;0,02]
		EMEA Cmax	0,05	0,061	0,061	0,065	0,07	0,064	0,071
			[0,046 ;0,054]	[0,056 ;0,065]	[0,056 ;0,065]	[0,06 ;0,07]	[0,065 ;0,075]	[0,059 ;0,068]	[0,066 ;0,076]
$0,76 \cdot 0,350 = 0,266$	36	FDA	0,072	0,095	0,107	0,122	0,135	0,145	0,16
			[0,067 ;0,077]	[0,089 ;0,1]	[0,101 ;0,113]	[0,116 ;0,128]	[0,128 ;0,141]	[0,138 ;0,152]	[0,153 ;0,167]
		EMEA ABC	0,013	0,016	0,015	0,015	0,015	0,011	0,009
			[0,011 ;0,015]	[0,013 ;0,018]	[0,012 ;0,017]	[0,012 ;0,017]	[0,013 ;0,017]	[0,009 ;0,013]	[0,007 ;0,011]
		EMEA Cmax	0,046	0,058	0,058	0,063	0,068	0,062	0,069
			[0,042 ;0,05]	[0,054 ;0,063]	[0,054 ;0,063]	[0,058 ;0,067]	[0,063 ;0,073]	[0,058 ;0,067]	[0,064 ;0,074]
		FDA	0,072	0,095	0,108	0,123	0,135	0,145	0,161
			[0,067 ;0,077]	[0,089 ;0,1]	[0,102 ;0,114]	[0,117 ;0,129]	[0,128 ;0,141]	[0,138 ;0,152]	[0,154 ;0,168]
$0,76 \cdot 0,367 = 0,279$	38	EMEA ABC	0,01	0,012	0,01	0,011	0,009	0,007	0,006
			[0,008 ;0,012]	[0,01 ;0,014]	[0,009 ;0,012]	[0,009 ;0,013]	[0,007 ;0,011]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,008]
		EMEA Cmax	0,042	0,055	0,057	0,061	0,067	0,061	0,068
			[0,038 ;0,046]	[0,051 ;0,06]	[0,052 ;0,061]	[0,056 ;0,066]	[0,062 ;0,071]	[0,056 ;0,066]	[0,063 ;0,073]
		FDA	0,072	0,095	0,108	0,123	0,135	0,145	0,161
			[0,066 ;0,077]	[0,089 ;0,101]	[0,102 ;0,114]	[0,116 ;0,129]	[0,128 ;0,142]	[0,138 ;0,152]	[0,154 ;0,169]
		EMEA ABC	0,007	0,009	0,008	0,008	0,006	0,004	0,004
$0,76 \cdot 0,385 = 0,292$	40	FDA	0,072	0,095	0,108	0,123	0,135	0,145	0,161
			[0,066 ;0,077]	[0,089 ;0,101]	[0,102 ;0,114]	[0,116 ;0,129]	[0,128 ;0,142]	[0,138 ;0,152]	[0,154 ;0,169]
		EMEA ABC	0,007	0,009	0,008	0,008	0,006	0,004	0,004

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
$0,76 \cdot 0,403 = 0,301$	42		[0,005 ;0,009]	[0,007 ;0,011]	[0,007 ;0,01]	[0,006 ;0,01]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,005]	[0,003 ;0,005]
		EMEA Cmax	0,039	0,052	0,055	0,059	0,064	0,06	0,067
			[0,035 ;0,043]	[0,048 ;0,057]	[0,051 ;0,06]	[0,054 ;0,063]	[0,06 ;0,069]	[0,055 ;0,064]	[0,062 ;0,072]
		FDA	0,072	0,095	0,108	0,123	0,135	0,146	0,161
			[0,067 ;0,077]	[0,089 ;0,1]	[0,102 ;0,114]	[0,116 ;0,129]	[0,129 ;0,142]	[0,139 ;0,152]	[0,154 ;0,169]
		EMEA ABC	0,005	0,007	0,007	0,006	0,004	0,003	0,002
$0,76 \cdot 0,420 = 0,320$	44		[0,004 ;0,006]	[0,005 ;0,008]	[0,005 ;0,009]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]
		EMEA Cmax	0,036	0,048	0,052	0,056	0,061	0,057	0,065
			[0,032 ;0,04]	[0,044 ;0,053]	[0,048 ;0,056]	[0,051 ;0,06]	[0,056 ;0,066]	[0,052 ;0,061]	[0,06 ;0,069]
		FDA	0,072	0,095	0,108	0,123	0,135	0,146	0,161
			[0,067 ;0,077]	[0,089 ;0,1]	[0,102 ;0,114]	[0,116 ;0,129]	[0,128 ;0,142]	[0,139 ;0,153]	[0,154 ;0,169]
		EMEA ABC	0,003	0,006	0,005	0,004	0,002	0,002	0,002
$0,76 \cdot 0,438 = 0,333$	46		[0,002 ;0,004]	[0,004 ;0,007]	[0,003 ;0,006]	[0,003 ;0,005]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]
		EMEA Cmax	0,033	0,044	0,047	0,051	0,056	0,052	0,059
			[0,029 ;0,036]	[0,04 ;0,048]	[0,043 ;0,051]	[0,047 ;0,056]	[0,052 ;0,061]	[0,047 ;0,056]	[0,055 ;0,064]
		FDA	0,072	0,095	0,108	0,123	0,135	0,146	0,161
			[0,067 ;0,077]	[0,089 ;0,101]	[0,102 ;0,114]	[0,116 ;0,129]	[0,128 ;0,142]	[0,139 ;0,153]	[0,154 ;0,169]
		EMEA ABC	0,002	0,004	0,003	0,003	0,002	0,002	0,001
$0,76 \cdot 0,455 = 0,346$	48		[0,001 ;0,003]	[0,003 ;0,005]	[0,002 ;0,005]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]	[0,001 ;0,002]
		EMEA Cmax	0,03	0,041	0,041	0,046	0,05	0,047	0,054
			[0,027 ;0,033]	[0,037 ;0,044]	[0,037 ;0,045]	[0,042 ;0,051]	[0,046 ;0,054]	[0,043 ;0,051]	[0,049 ;0,058]
		FDA	0,072	0,095	0,108	0,123	0,135	0,146	0,161
			[0,067 ;0,077]	[0,089 ;0,101]	[0,102 ;0,114]	[0,116 ;0,129]	[0,128 ;0,142]	[0,139 ;0,153]	[0,154 ;0,169]

Efecto formulación teórica	CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36		
		EMEA ABC	0,002	0,003	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001		
			[0,001 ;0,003]	[0,002 ;0,004]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]		
		EMEA Cmax	0,028	0,035	0,036	0,04	0,044	0,041	0,045		
			[0,024 ;0,031]	[0,031 ;0,038]	[0,032 ;0,04]	[0,036 ;0,044]	[0,04 ;0,048]	[0,037 ;0,045]	[0,041 ;0,049]		
		0,76 · 0,472 = 0,359	50	FDA	0,072	0,095	0,108	0,123	0,135	0,146	0,162
					[0,067 ;0,077]	[0,089 ;0,101]	[0,102 ;0,114]	[0,116 ;0,129]	[0,128 ;0,142]	[0,139 ;0,153]	[0,154 ;0,169]
EMEA ABC	0,001			0,002	0,002	0,001	0,001	0	0		
	[0 ;0,002]			[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]		
EMEA Cmax	0,024			0,03	0,03	0,034	0,038	0,035	0,036		
	[0,021 ;0,027]			[0,027 ;0,033]	[0,027 ;0,033]	[0,031 ;0,038]	[0,034 ;0,042]	[0,031 ;0,038]	[0,033 ;0,04]		
0,76 · 0,490 = 0,372	52	FDA	0,084	0,11	0,128	0,147	0,164	0,183	0,197		
			[0,079 ;0,09]	[0,104 ;0,116]	[0,122 ;0,135]	[0,14 ;0,154]	[0,157 ;0,172]	[0,176 ;0,191]	[0,19 ;0,205]		
		EMEA ABC	0,001	0,002	0,002	0,001	0,001	0	0,001		
			[0 ;0,001]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,003]	[0,001 ;0,002]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]	[0 ;0,001]		
		EMEA Cmax	0,027	0,033	0,033	0,038	0,042	0,039	0,04		
			[0,023 ;0,03]	[0,029 ;0,036]	[0,03 ;0,037]	[0,034 ;0,042]	[0,038 ;0,046]	[0,035 ;0,042]	[0,037 ;0,044]		
		Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia								

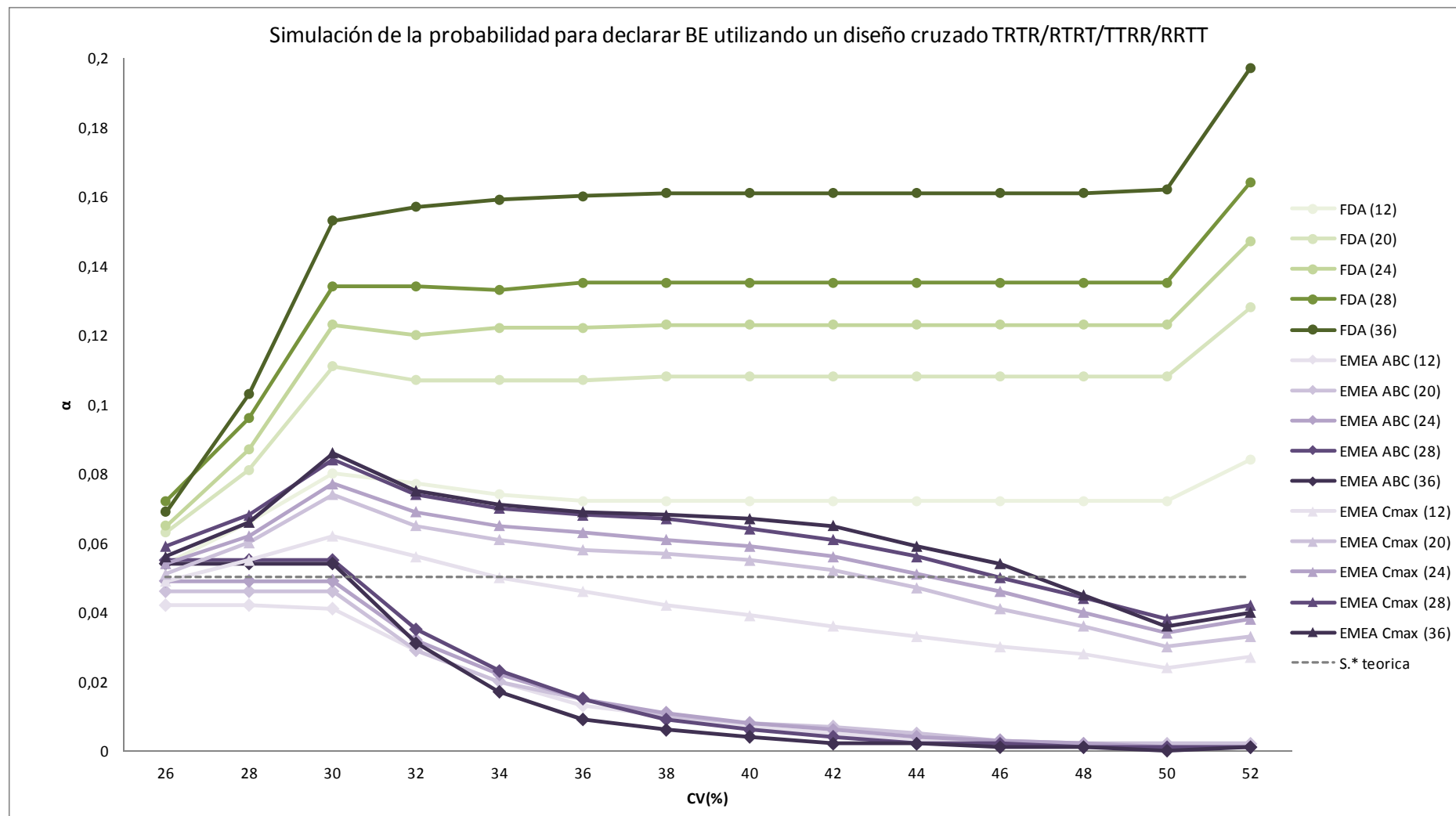


Figura 26 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el Cmax para un diseño TRTR/RTTR/TTRR/RTT

Tabla 32 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRTR/RTTR/TTRR/RRTT

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
26	FDA	0,054	0,063	0,063	0,065	0,072	0,068	0,069
		[0,05 ;0,059]	[0,059 ;0,068]	[0,058 ;0,067]	[0,061 ;0,07]	[0,067 ;0,077]	[0,063 ;0,073]	[0,064 ;0,074]
	EMEA ABC	0,042	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
		[0,038 ;0,046]	[0,042 ;0,051]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,049	0,053	0,051	0,054	0,059	0,055	0,056
		[0,045 ;0,053]	[0,048 ;0,057]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	[0,054 ;0,064]	[0,051 ;0,06]	[0,052 ;0,061]
28	FDA	0,066	0,079	0,081	0,087	0,096	0,094	0,103
		[0,061 ;0,071]	[0,074 ;0,084]	[0,076 ;0,087]	[0,081 ;0,092]	[0,09 ;0,102]	[0,088 ;0,1]	[0,097 ;0,109]
	EMEA ABC	0,042	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
		[0,038 ;0,046]	[0,042 ;0,051]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,055	0,061	0,06	0,062	0,068	0,064	0,066
		[0,051 ;0,06]	[0,056 ;0,066]	[0,056 ;0,065]	[0,058 ;0,067]	[0,064 ;0,073]	[0,059 ;0,068]	[0,061 ;0,071]
30	FDA	0,08	0,102	0,111	0,123	0,134	0,14	0,153
		[0,075 ;0,085]	[0,096 ;0,108]	[0,105 ;0,117]	[0,116 ;0,129]	[0,127 ;0,14]	[0,134 ;0,147]	[0,146 ;0,16]
	EMEA ABC	0,041	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
		[0,037 ;0,044]	[0,042 ;0,051]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,062	0,074	0,074	0,077	0,084	0,079	0,086
		[0,058 ;0,067]	[0,068 ;0,079]	[0,069 ;0,079]	[0,072 ;0,083]	[0,079 ;0,09]	[0,074 ;0,084]	[0,08 ;0,091]
32	FDA	0,098	0,126	0,145	0,163	0,186	0,202	0,222
		[0,092 ;0,103]	[0,119 ;0,133]	[0,138 ;0,151]	[0,155 ;0,17]	[0,178 ;0,193]	[0,194 ;0,21]	[0,214 ;0,231]
	EMEA ABC	0,04	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
		[0,036 ;0,044]	[0,042 ;0,05]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
34	EMEA Cmax	0,073	0,09	0,091	0,098	0,106	0,105	0,115
		[0,068 ;0,079]	[0,084 ;0,095]	[0,085 ;0,097]	[0,092 ;0,104]	[0,1 ;0,112]	[0,099 ;0,111]	[0,109 ;0,122]
	FDA	0,119	0,153	0,182	0,205	0,235	0,264	0,291
		[0,113 ;0,125]	[0,146 ;0,16]	[0,174 ;0,189]	[0,197 ;0,213]	[0,226 ;0,243]	[0,255 ;0,273]	[0,282 ;0,3]
	EMEA ABC	0,038	0,046	0,046	0,049	0,055	0,052	0,054
		[0,034 ;0,041]	[0,042 ;0,05]	[0,041 ;0,05]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,085	0,106	0,116	0,125	0,136	0,141	0,155
		[0,08 ;0,091]	[0,099 ;0,112]	[0,11 ;0,122]	[0,118 ;0,131]	[0,13 ;0,143]	[0,134 ;0,148]	[0,148 ;0,162]
	FDA	0,14	0,183	0,22	0,249	0,285	0,329	0,356
		[0,133 ;0,146]	[0,175 ;0,19]	[0,211 ;0,228]	[0,241 ;0,258]	[0,277 ;0,294]	[0,32 ;0,338]	[0,346 ;0,365]
	EMEA ABC	0,034	0,046	0,045	0,049	0,055	0,052	0,054
		[0,031 ;0,038]	[0,042 ;0,05]	[0,041 ;0,049]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
36	EMEA Cmax	0,097	0,124	0,141	0,157	0,172	0,185	0,199
		[0,091 ;0,103]	[0,118 ;0,131]	[0,134 ;0,148]	[0,149 ;0,164]	[0,165 ;0,18]	[0,178 ;0,193]	[0,191 ;0,207]
	FDA	0,16	0,21	0,258	0,298	0,341	0,387	0,421
		[0,153 ;0,168]	[0,202 ;0,218]	[0,249 ;0,267]	[0,289 ;0,306]	[0,332 ;0,35]	[0,378 ;0,397]	[0,412 ;0,431]
	EMEA ABC	0,031	0,045	0,045	0,049	0,055	0,052	0,054
		[0,028 ;0,034]	[0,041 ;0,049]	[0,041 ;0,049]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,111	0,144	0,167	0,186	0,207	0,23	0,251
		[0,105 ;0,117]	[0,137 ;0,151]	[0,16 ;0,174]	[0,179 ;0,194]	[0,199 ;0,215]	[0,222 ;0,238]	[0,242 ;0,259]
	FDA	0,184	0,242	0,294	0,339	0,389	0,444	0,481
		[0,176 ;0,192]	[0,233 ;0,25]	[0,285 ;0,303]	[0,33 ;0,349]	[0,379 ;0,398]	[0,434 ;0,454]	[0,471 ;0,491]
	EMEA ABC	0,027	0,044	0,045	0,048	0,055	0,052	0,054
40	FDA	0,184	0,242	0,294	0,339	0,389	0,444	0,481
		[0,176 ;0,192]	[0,233 ;0,25]	[0,285 ;0,303]	[0,33 ;0,349]	[0,379 ;0,398]	[0,434 ;0,454]	[0,471 ;0,491]
	EMEA ABC	0,027	0,044	0,045	0,048	0,055	0,052	0,054

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		[0,024 ;0,031]	[0,04 ;0,047]	[0,041 ;0,049]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,122	0,163	0,192	0,217	0,243	0,272	0,295
		[0,115 ;0,128]	[0,156 ;0,17]	[0,184 ;0,199]	[0,209 ;0,225]	[0,235 ;0,252]	[0,263 ;0,281]	[0,286 ;0,304]
42	FDA	0,2	0,27	0,328	0,382	0,434	0,497	0,529
		[0,193 ;0,208]	[0,262 ;0,279]	[0,318 ;0,337]	[0,373 ;0,392]	[0,424 ;0,444]	[0,487 ;0,506]	[0,52 ;0,539]
	EMEA ABC	0,023	0,04	0,044	0,048	0,055	0,052	0,054
		[0,02 ;0,026]	[0,037 ;0,044]	[0,04 ;0,048]	[0,044 ;0,053]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,129	0,179	0,212	0,243	0,277	0,314	0,337
		[0,122 ;0,136]	[0,172 ;0,187]	[0,204 ;0,22]	[0,234 ;0,251]	[0,269 ;0,286]	[0,304 ;0,323]	[0,328 ;0,347]
44	FDA	0,216	0,299	0,361	0,422	0,477	0,541	0,576
		[0,208 ;0,224]	[0,29 ;0,308]	[0,351 ;0,37]	[0,412 ;0,431]	[0,468 ;0,487]	[0,531 ;0,55]	[0,567 ;0,586]
	EMEA ABC	0,019	0,037	0,043	0,048	0,055	0,052	0,054
		[0,016 ;0,021]	[0,034 ;0,041]	[0,039 ;0,047]	[0,044 ;0,052]	[0,051 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,135	0,189	0,23	0,268	0,308	0,346	0,376
		[0,128 ;0,142]	[0,182 ;0,197]	[0,221 ;0,238]	[0,26 ;0,277]	[0,299 ;0,317]	[0,337 ;0,356]	[0,367 ;0,386]
46	FDA	0,234	0,325	0,39	0,457	0,519	0,576	0,622
		[0,226 ;0,242]	[0,316 ;0,334]	[0,381 ;0,4]	[0,448 ;0,467]	[0,509 ;0,528]	[0,566 ;0,585]	[0,613 ;0,632]
	EMEA ABC	0,014	0,033	0,041	0,048	0,055	0,052	0,054
		[0,012 ;0,017]	[0,03 ;0,037]	[0,037 ;0,045]	[0,044 ;0,052]	[0,05 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]
	EMEA Cmax	0,138	0,2	0,242	0,285	0,33	0,375	0,406
		[0,132 ;0,145]	[0,192 ;0,208]	[0,234 ;0,251]	[0,276 ;0,294]	[0,321 ;0,339]	[0,366 ;0,385]	[0,396 ;0,415]
48	FDA	0,251	0,348	0,419	0,49	0,556	0,61	0,659
		[0,243 ;0,259]	[0,338 ;0,357]	[0,41 ;0,429]	[0,481 ;0,5]	[0,546 ;0,565]	[0,601 ;0,62]	[0,65 ;0,668]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36	
	EMEA ABC	0,011	0,03	0,04	0,047	0,055	0,052	0,054	
		[0,009 ;0,013]	[0,026 ;0,033]	[0,036 ;0,043]	[0,043 ;0,051]	[0,05 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	
	EMEA Cmax	0,139	0,208	0,25	0,296	0,344	0,393	0,424	
		[0,133 ;0,146]	[0,2 ;0,216]	[0,242 ;0,259]	[0,287 ;0,305]	[0,334 ;0,353]	[0,383 ;0,402]	[0,415 ;0,434]	
	50	FDA	0,265	0,369	0,45	0,522	0,59	0,643	0,693
			[0,256 ;0,273]	[0,36 ;0,379]	[0,44 ;0,46]	[0,512 ;0,532]	[0,581 ;0,6]	[0,634 ;0,652]	[0,684 ;0,702]
EMEA ABC		0,009	0,024	0,036	0,046	0,054	0,052	0,054	
		[0,007 ;0,011]	[0,021 ;0,028]	[0,032 ;0,04]	[0,042 ;0,05]	[0,05 ;0,059]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	
EMEA Cmax		0,138	0,213	0,254	0,306	0,352	0,403	0,435	
		[0,131 ;0,144]	[0,205 ;0,221]	[0,246 ;0,263]	[0,297 ;0,315]	[0,343 ;0,361]	[0,393 ;0,413]	[0,425 ;0,445]	
52	FDA	0,282	0,391	0,478	0,55	0,619	0,672	0,722	
		[0,273 ;0,291]	[0,381 ;0,4]	[0,468 ;0,487]	[0,54 ;0,56]	[0,609 ;0,629]	[0,663 ;0,681]	[0,713 ;0,73]	
	EMEA ABC	0,006	0,02	0,033	0,045	0,054	0,052	0,053	
		[0,004 ;0,007]	[0,018 ;0,023]	[0,029 ;0,036]	[0,041 ;0,049]	[0,049 ;0,058]	[0,047 ;0,056]	[0,049 ;0,058]	
	EMEA Cmax	0,136	0,213	0,258	0,309	0,356	0,407	0,438	
		[0,129 ;0,142]	[0,205 ;0,221]	[0,249 ;0,266]	[0,3 ;0,318]	[0,347 ;0,365]	[0,397 ;0,416]	[0,429 ;0,448]	
	Estimación del Error tipo I	Estimación de la Potencia							

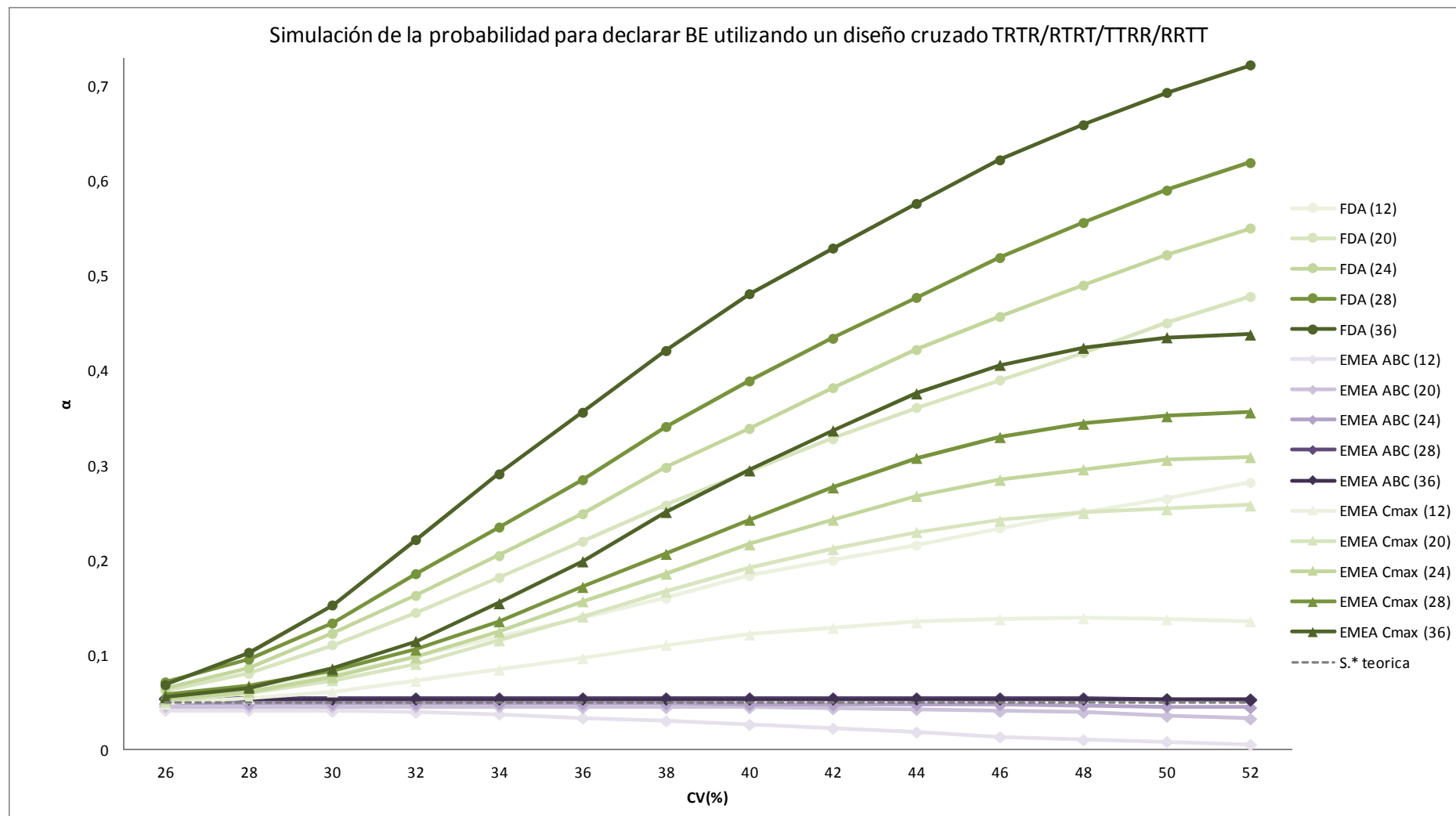


Figura 27 Simulación de la probabilidad para declarar BE utilizando el límite de bioequivalencia descrito por la EMEA para el ABC para un diseño TRTR/RTTR/TTRR/RTT

Tabla 33 Simulación de la potencia para un diseño TRTR/RTRT/TTRR/RTTT

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
26	FDA	0,773	0,913	0,966	0,987	0,996	0,999	0,999
		[0,764 ;0,781]	[0,907 ;0,918]	[0,963 ;0,97]	[0,985 ;0,989]	[0,994 ;0,997]	[0,998 ;0,999]	[0,999 ;1]
	EMEA ABC	0,736	0,896	0,961	0,985	0,994	0,998	0,999
		[0,727 ;0,745]	[0,891 ;0,902]	[0,957 ;0,965]	[0,983 ;0,988]	[0,993 ;0,996]	[0,998 ;0,999]	[0,998 ;1]
	EMEA Cmax	0,759	0,906	0,964	0,986	0,995	0,999	0,999
		[0,751 ;0,768]	[0,9 ;0,912]	[0,96 ;0,967]	[0,984 ;0,989]	[0,994 ;0,997]	[0,998 ;0,999]	[0,999 ;1]
28	FDA	0,722	0,879	0,948	0,979	0,99	0,996	0,998
		[0,714 ;0,731]	[0,873 ;0,886]	[0,943 ;0,952]	[0,976 ;0,982]	[0,988 ;0,992]	[0,995 ;0,998]	[0,998 ;0,999]
	EMEA ABC	0,65	0,836	0,93	0,969	0,986	0,995	0,998
		[0,641 ;0,66]	[0,829 ;0,843]	[0,925 ;0,935]	[0,966 ;0,972]	[0,983 ;0,988]	[0,994 ;0,996]	[0,997 ;0,999]
	EMEA Cmax	0,697	0,862	0,94	0,975	0,988	0,996	0,998
		[0,688 ;0,706]	[0,856 ;0,869]	[0,935 ;0,945]	[0,972 ;0,978]	[0,986 ;0,99]	[0,995 ;0,997]	[0,997 ;0,999]
30	FDA	0,679	0,857	0,929	0,971	0,984	0,994	0,997
		[0,67 ;0,688]	[0,85 ;0,864]	[0,924 ;0,934]	[0,968 ;0,974]	[0,982 ;0,987]	[0,993 ;0,996]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,556	0,775	0,886	0,948	0,972	0,99	0,994
		[0,546 ;0,565]	[0,767 ;0,783]	[0,88 ;0,892]	[0,944 ;0,952]	[0,969 ;0,976]	[0,988 ;0,991]	[0,993 ;0,996]
	EMEA Cmax	0,637	0,827	0,915	0,963	0,98	0,992	0,996
		[0,628 ;0,647]	[0,82 ;0,835]	[0,909 ;0,92]	[0,959 ;0,967]	[0,977 ;0,982]	[0,99 ;0,994]	[0,995 ;0,997]
32	FDA	0,646	0,836	0,919	0,963	0,982	0,992	0,996
		[0,637 ;0,656]	[0,828 ;0,843]	[0,914 ;0,925]	[0,959 ;0,967]	[0,979 ;0,984]	[0,99 ;0,994]	[0,995 ;0,997]
	EMEA ABC	0,456	0,699	0,836	0,915	0,952	0,978	0,988
		[0,446 ;0,466]	[0,69 ;0,708]	[0,828 ;0,843]	[0,91 ;0,921]	[0,948 ;0,956]	[0,975 ;0,981]	[0,986 ;0,99]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
34	EMEA Cmax	0,588	0,795	0,894	0,948	0,972	0,987	0,994
		[0,578 ;0,598]	[0,787 ;0,803]	[0,888 ;0,9]	[0,944 ;0,953]	[0,968 ;0,975]	[0,985 ;0,989]	[0,992 ;0,995]
	FDA	0,628	0,819	0,913	0,96	0,979	0,992	0,996
		[0,619 ;0,638]	[0,812 ;0,827]	[0,908 ;0,919]	[0,957 ;0,964]	[0,976 ;0,982]	[0,99 ;0,993]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,371	0,623	0,779	0,878	0,927	0,96	0,978
		[0,362 ;0,381]	[0,614 ;0,633]	[0,771 ;0,787]	[0,872 ;0,885]	[0,922 ;0,932]	[0,957 ;0,964]	[0,975 ;0,981]
	EMEA Cmax	0,555	0,767	0,877	0,938	0,964	0,984	0,992
		[0,545 ;0,565]	[0,759 ;0,776]	[0,87 ;0,883]	[0,933 ;0,943]	[0,961 ;0,968]	[0,981 ;0,986]	[0,99 ;0,993]
	FDA	0,618	0,814	0,911	0,958	0,977	0,99	0,995
		[0,608 ;0,627]	[0,806 ;0,821]	[0,906 ;0,917]	[0,954 ;0,962]	[0,974 ;0,98]	[0,988 ;0,992]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,297	0,548	0,716	0,828	0,892	0,938	0,961
		[0,288 ;0,306]	[0,538 ;0,558]	[0,707 ;0,725]	[0,821 ;0,835]	[0,886 ;0,898]	[0,934 ;0,943]	[0,957 ;0,965]
36	EMEA Cmax	0,532	0,749	0,865	0,93	0,958	0,98	0,99
		[0,522 ;0,542]	[0,741 ;0,758]	[0,858 ;0,872]	[0,924 ;0,935]	[0,954 ;0,962]	[0,978 ;0,983]	[0,988 ;0,991]
	FDA	0,607	0,809	0,91	0,957	0,976	0,991	0,996
		[0,598 ;0,617]	[0,802 ;0,817]	[0,904 ;0,916]	[0,953 ;0,961]	[0,973 ;0,979]	[0,989 ;0,993]	[0,994 ;0,997]
	EMEA ABC	0,23	0,472	0,652	0,777	0,853	0,908	0,941
		[0,221 ;0,238]	[0,462 ;0,482]	[0,643 ;0,662]	[0,768 ;0,785]	[0,846 ;0,86]	[0,903 ;0,914]	[0,936 ;0,945]
	EMEA Cmax	0,513	0,734	0,856	0,924	0,952	0,978	0,988
		[0,504 ;0,523]	[0,726 ;0,743]	[0,85 ;0,863]	[0,918 ;0,929]	[0,948 ;0,957]	[0,976 ;0,981]	[0,986 ;0,99]
	FDA	0,604	0,808	0,909	0,957	0,978	0,992	0,996
		[0,594 ;0,614]	[0,801 ;0,816]	[0,904 ;0,915]	[0,953 ;0,961]	[0,975 ;0,981]	[0,99 ;0,993]	[0,995 ;0,997]
	EMEA ABC	0,172	0,402	0,589	0,72	0,804	0,876	0,913
40	FDA	0,604	0,808	0,909	0,957	0,978	0,992	0,996
		[0,594 ;0,614]	[0,801 ;0,816]	[0,904 ;0,915]	[0,953 ;0,961]	[0,975 ;0,981]	[0,99 ;0,993]	[0,995 ;0,997]
40	EMEA ABC	0,172	0,402	0,589	0,72	0,804	0,876	0,913

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
		[0,164 ;0,179]	[0,392 ;0,412]	[0,579 ;0,598]	[0,711 ;0,729]	[0,796 ;0,812]	[0,869 ;0,882]	[0,908 ;0,919]
	EMEA Cmax	0,498	0,725	0,849	0,92	0,95	0,978	0,986
		[0,488 ;0,508]	[0,717 ;0,734]	[0,842 ;0,856]	[0,914 ;0,925]	[0,945 ;0,954]	[0,975 ;0,981]	[0,984 ;0,989]
42	FDA	0,602	0,807	0,91	0,958	0,978	0,992	0,996
		[0,592 ;0,611]	[0,799 ;0,815]	[0,904 ;0,916]	[0,955 ;0,962]	[0,976 ;0,981]	[0,99 ;0,993]	[0,995 ;0,998]
	EMEA ABC	0,127	0,332	0,522	0,663	0,758	0,838	0,883
		[0,12 ;0,133]	[0,323 ;0,341]	[0,513 ;0,532]	[0,654 ;0,672]	[0,749 ;0,766]	[0,83 ;0,845]	[0,877 ;0,889]
	EMEA Cmax	0,484	0,715	0,845	0,917	0,948	0,977	0,986
		[0,474 ;0,493]	[0,706 ;0,724]	[0,838 ;0,852]	[0,911 ;0,922]	[0,943 ;0,952]	[0,974 ;0,98]	[0,984 ;0,988]
44	FDA	0,6	0,807	0,91	0,958	0,979	0,992	0,997
		[0,591 ;0,61]	[0,8 ;0,815]	[0,904 ;0,915]	[0,955 ;0,962]	[0,977 ;0,982]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,093	0,272	0,461	0,606	0,71	0,795	0,847
		[0,088 ;0,099]	[0,263 ;0,281]	[0,451 ;0,471]	[0,596 ;0,615]	[0,701 ;0,719]	[0,787 ;0,803]	[0,84 ;0,854]
	EMEA Cmax	0,469	0,706	0,84	0,914	0,947	0,976	0,986
		[0,459 ;0,479]	[0,697 ;0,715]	[0,833 ;0,847]	[0,909 ;0,92]	[0,943 ;0,952]	[0,974 ;0,979]	[0,983 ;0,988]
46	FDA	0,6	0,807	0,91	0,959	0,98	0,992	0,997
		[0,59 ;0,609]	[0,799 ;0,815]	[0,905 ;0,916]	[0,955 ;0,963]	[0,977 ;0,983]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
	EMEA ABC	0,066	0,216	0,401	0,546	0,658	0,748	0,81
		[0,061 ;0,071]	[0,208 ;0,224]	[0,391 ;0,41]	[0,537 ;0,556]	[0,648 ;0,667]	[0,74 ;0,757]	[0,803 ;0,818]
	EMEA Cmax	0,452	0,693	0,834	0,911	0,946	0,976	0,986
		[0,442 ;0,462]	[0,684 ;0,702]	[0,827 ;0,842]	[0,905 ;0,916]	[0,941 ;0,95]	[0,973 ;0,979]	[0,983 ;0,988]
48	FDA	0,598	0,807	0,91	0,96	0,98	0,992	0,997
		[0,589 ;0,608]	[0,799 ;0,815]	[0,905 ;0,916]	[0,956 ;0,964]	[0,977 ;0,982]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]

CV	Criterio	N=12	N=16	N=20	N=24	N=28	N=32	N=36
	EMEA ABC	0,047	0,17	0,343	0,491	0,604	0,703	0,77
		[0,043 ;0,051]	[0,162 ;0,177]	[0,334 ;0,353]	[0,481 ;0,501]	[0,594 ;0,613]	[0,694 ;0,712]	[0,762 ;0,778]
	EMEA Cmax	0,43	0,678	0,825	0,907	0,944	0,976	0,985
		[0,421 ;0,44]	[0,669 ;0,687]	[0,818 ;0,833]	[0,901 ;0,912]	[0,939 ;0,948]	[0,973 ;0,979]	[0,983 ;0,987]
	FDA	0,598	0,806	0,91	0,96	0,98	0,992	0,997
		[0,588 ;0,608]	[0,799 ;0,814]	[0,905 ;0,916]	[0,956 ;0,963]	[0,977 ;0,983]	[0,99 ;0,993]	[0,996 ;0,998]
50	EMEA ABC	0,032	0,129	0,286	0,436	0,553	0,653	0,729
		[0,029 ;0,036]	[0,123 ;0,136]	[0,277 ;0,295]	[0,426 ;0,446]	[0,543 ;0,562]	[0,643 ;0,662]	[0,72 ;0,737]
	EMEA Cmax	0,41	0,661	0,813	0,9	0,94	0,974	0,984
		[0,4 ;0,419]	[0,652 ;0,671]	[0,805 ;0,821]	[0,894 ;0,906]	[0,936 ;0,945]	[0,971 ;0,977]	[0,982 ;0,987]
	FDA	0,598	0,806	0,911	0,96	0,98	0,992	0,997
		[0,589 ;0,608]	[0,799 ;0,814]	[0,905 ;0,916]	[0,956 ;0,964]	[0,977 ;0,983]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]
52	EMEA ABC	0,023	0,096	0,235	0,384	0,502	0,608	0,688
		[0,02 ;0,026]	[0,09 ;0,102]	[0,227 ;0,243]	[0,374 ;0,393]	[0,492 ;0,512]	[0,598 ;0,617]	[0,678 ;0,697]
	EMEA Cmax	0,382	0,638	0,798	0,891	0,934	0,97	0,982
		[0,372 ;0,391]	[0,629 ;0,647]	[0,79 ;0,806]	[0,885 ;0,897]	[0,929 ;0,939]	[0,967 ;0,973]	[0,98 ;0,985]
	FDA	0,598	0,806	0,911	0,96	0,98	0,992	0,997
		[0,589 ;0,608]	[0,799 ;0,814]	[0,905 ;0,916]	[0,956 ;0,964]	[0,977 ;0,983]	[0,99 ;0,994]	[0,996 ;0,998]

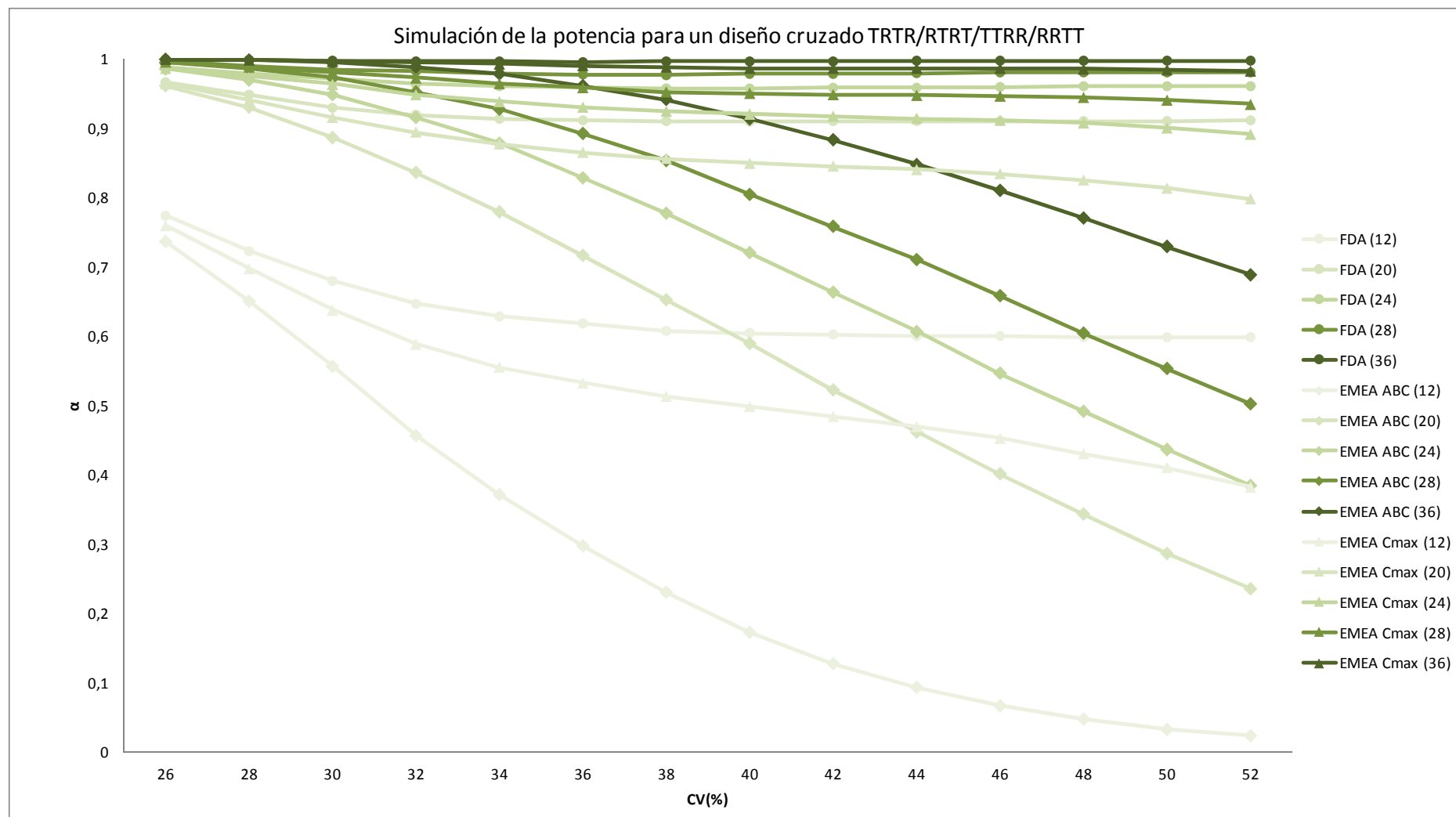


Figura 28 Simulación de la potencia para un diseño TRTR/RTRT/TTRR/RRTT